

Historisches und Persönliches

Stammzelltherapie nach Myokardinfarkt

Es war im Sommer 2001 als ich zum ersten Mal von der Möglichkeit gehört hatte, einen akuten Myokardinfarkt mittels sogenannter Stammzellen zu behandeln. Und dies direkt in der Abendausgabe der deutschen Tagesschau. Das in den Medien heiss gehandelte Thema wurde im Übrigen am 27. Juli 2001 als Fallstudie in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (DMW) eingereicht und schon 28 Tage später publiziert (1). Mitten in einer angeregten politischen Debatte über Sinn, Nutzen, sowie ethische Gesichtspunkte einer unlimitierten Forschung mit embryonalen Stammzellen, wurde die Möglichkeit einer Alternative mit adulten Stammzellen nur allzu gerne aufgenommen. Das Editorial des Chefredakteurs der DMW beginnt mit der Titelzeile: «Es geht doch auch ohne embryonale Stammzellen!» Die publizierte Fallstudie sei «klinisch äusserst relevant» und «hochinnovativ» (2). Es wurden aber auch viele kritische Stimmen laut, welche eine verfrühte Anwendung am Menschen bemängelte, ohne dass ein Wirkmechanismus klar beschrieben sei.

Ce fut l'été 2001 quand j'avais entendu parler pour la première fois de la possibilité de traitement de l'infarctus du myocarde aigu au moyen de cellules dites souches. Et cela directement dans l'édition du soir de la télévision allemande. Le sujet chaudement discuté dans les médias était d'ailleurs soumis le 27 Juillet 2001 comme une étude de cas à la Deutsche Medizinische Wochenschrift (DMW) et était déjà publié 28 jours plus tard (1). Au milieu d'un débat politique animé sur le sens, les avantages et les aspects éthiques d'une recherche illimitée de cellules souches embryonnaires, la possibilité d'une alternative avec des cellules souches adultes était reçu seulement trop volontiers. L'éditorial du rédacteur en chef de la DMW commence avec le titre: «Il fonctionne vraiment sans cellules souches embryonnaires» et que l'étude de cas publiée était «cliniquement très pertinent» et «très innovante» (2). Mais il y avait aussi de nombreuses voix critiques qui ont critiqué l'usage chez l'homme prématuré sans un mécanisme d'action clairement décrit.

Die vorgestellte Methodik der Applikation des Zellprodukts wird auch heute, immerhin 15 Jahre nach der Erstbeschreibung, immer noch in klinischen Studien verwendet, der Autor sah sich in den folgenden Jahren mehrfach mit dem Vorwurf konfrontiert, er habe im weiteren Verlauf wissenschaftlich unsauber gearbeitet mindestens ein Artikel musste zurückgezogen werden. Nachdem die erste Behandlung dieser Art in der Schweiz in Lugano in 2004 (3) noch ohne mein direktes Zutun erfolgte, hatte ich dann im Jahre 2005 meinen ersten direkten Kontakt: im Rahmen der Repair AMI Studie (4) wurden am Universitätsspital in Zürich 17 Patienten mit



Dr. med. Daniel Sürder
Lugano

intrakoronarer Injektion von autologen, mononukleären Knochenmarkstammzellen oder Placebo behandelt. Seitdem lässt mich der Forschungszweig der kardiovaskulären regenerativen Medizin nicht mehr los.

Hintergrund und präklinische Forschung

Es konnte gezeigt werden, dass sich sowohl Knochenmarkszellen (insbesondere solche die das Oberflächenantigen CD34 und CD133 aufweisen), als auch endotheliale Progenitorzellen nach akutem Myokardinfarkt aktiv in Richtung der Myokardnekrose bewegen, um am Heilungsprozess teilzuhaben. Dass diese Zellen dort direkt regenerativ tätig sind und sich in Kardiomyozyten transdifferenzieren können, wie anfangs angenommen (5), ist eher unwahrscheinlich (6). Vielmehr wird eine positive Auswirkung auf die Pumpfunktion und das linksventrikuläre Remodeling postuliert, welches über einen parakrinen Effekt vermittelt wird und das Wachstum von neuen Kapillaren und Blutgefässen anregt. Dies wurde sowohl aus den Resultaten von Kleintiermodellen (7) als auch aus einer Substudie von Repair AMI im Menschen abgeleitet (8). Es konnte eine signifikant verbesserte Koronarreserve gezeigt werden, bei solchen Patienten, die mit intrakoronaren Knochenmarkstammzellen und nicht mit Placebo behandelt wurden.

Auch andere Zelltypen, welche in Zukunft möglicherweise eine grössere Wirksamkeit entfalten könnten als Knochenmarkstammzellen, wie z.B. mesenchymale Stammzellen, kardiale Progenitorzellen (CPCs) oder kardiale Vorläuferzellen, welche das Oberflächenantigen c-kit aufweisen, scheinen grösstenteils über parakrine Mechanismen zu wirken. Ob sie zusätzlich in Kardiomyozyten transdifferenzieren können, ist noch nicht vollständig geklärt.

Klinische Studien

Nicht unerwartet wurden die ersten Behandlungsversuche am Menschen mit leicht verfügbaren Zelltypen, vornehmlich aus dem Knochenmark, vorgenommen. In der akuten Phase nach Myokardinfarkt, sind Zellen, die in Zellkultur expandiert werden müssen, ohnehin nicht als autologe Therapie einsetzbar. Als erste

Studien lieferten Repair-AMI (4) und mit Einschränkung auch BOOST (9) vielversprechende klinische Ergebnisse. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion stieg bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt stärker an, wenn sie mittels Injektion von autologen, mononukleären Knochenmarksstammzellen in das Infarktgefäß behandelt wurden. Patienten mit ausgedehnten Infarkten schie- nen eher zu profitieren als solche mit kleinerem Infarktareal. Nicht klar war (und ist) der beste Zeitpunkt zur Therapie: sehr früh oder nach einigen Tagen.

Insgesamt wurden etwa ein Dutzend klinische, randomisierte und kontrollierte Studien durchgeführt, welche jeweils meist unselektionierte mononukleäre Knochenmarksstammzellen verwendeten (4, 9–17). Etwa bei einem Drittel der Studien konnte ein positiver Effekt im Hinblick auf den Primären Endpunkt (meist Steigerung der Herzleistung) gezeigt werden, während bei etwa zwei Drittel der Studien die Hypothese des primären Endpunkts verworfen wurde. Als Gründe für die heterogenen Ergebnisse kommen eine Vielzahl von möglichen Ursachen in Betracht.

Die stets angeführten Gründe könnten bei einer verschiedenen Technik bei der Zellbearbeitung gelegen haben, aber auch patientspezifische Ursachen (wie z. B. Alter, Diabetes oder Ähnliches) mögen eine Rolle spielen. Schliesslich werden auch die verschiedenen Techniken zur Bestimmung des primären Endpunkts angeführt (Herz-MRI und LV-Angiographie).

Alle Studien konnten eine exzellente Sicherheit der Behandlungstechnik (intrakoronare Injektion der Zellen) dokumentieren.

Langfristige Schäden wie z.B. Entstehung von Tumoren wurden nicht gezeigt. Eine Auswahl der wichtigsten Studien ist in Tabelle 1 ersichtlich.

Vor allem für die Repair-AMI Studie (18) konnte im 5 Jahres FU ein signifikanter klinischer Effekt zugunsten der mit Zelltherapie behandelten Patienten gezeigt werden, welche sich jedoch z.B. in unseren eigenen Daten nicht bestätigte(19).

Noch wenig Evidenz besteht aktuell für alternative Injektionsmethoden sowie für andere Zelltypen (CPC, c-kit), zumindest in der akuten Phase nach akutem Myokardinfarkt wo zwei Studien mit geringen Patientenzahlen allerdings z.T. vielversprechende Ergebnisse lieferten(20,21).

Meta-Analysen

Mittlerweile nähert sich die Anzahl der publizierten Meta-Analysen denen der publizierten Studien (22–28). Die meisten der Meta-Analysen, welche die publizierten Daten als Auswertungsgrundlage verwenden, zeigen erstmals einen signifikanten Therapieerfolg der Zelltherapie, in Form von Besserung der LVEF und der LV Volumina (22–27). Auch prognostisch wird ein Therapieerfolg angenommen (verlängertes Ereignis freies Überleben der Zelltherapie-Patienten).

Die einzige Meta-Analyse die jedoch ausschliesslich individuelle Patientendaten benutzt und diese dann noch einmal völlig neu statistisch ausgewertet, konnte hingegen keinen positiven Effekt einer Zelltherapie nach akutem Myokardinfarkt nachweisen, weder im

TAB. 1 Eine Auswahl der wichtigsten Studien

Autor, Jahr	N	Randomisation BM-MNC vs. Kontrolle	Abstand zwischen Myokardinfarkt und Zelltherapie (Tage)	Zelltyp	Imaging zur Endpunktbestimmung	Follow-up (Monate)	Resultat bezüglich Primärem Endpunkt
Wollert et al., 2004 (BOOST trial)	60	1:1	6 ± 1	BM-MNC	MRI	6	Signifikante LVEF Verbesserung
Janssens et al., 2006 (Leuven AMI trial)	67	1:1	Binnen 1 Tages	BM-MNC	MRI	4	keine LVEF Verbesserung
Lunde et al., 2006 (ASTAMI trial)	100	1:1	4 – 8	BM-MNC	MRI	6	keine LVEF Verbesserung
Schachinger et al., 2006 (Repair AMI trial)	204	1:1	4 ± 1	BM-MNC	LV Angio (biplane)	4	Signifikante LVEF Verbesserung
Huikuri et al., 2008 (Finncell trial)	80	1:1	3 ± 2	BM-MNC	LV Angio (biplane)	6	Signifikante LVEF Verbesserung
Tendera et al., 2009 (Regent trial)	200	2:1	3 – 12	BM-MNC CD34+/ CXCR4+ Zellen	MRI	6	keine LVEF Verbesserung
Hirsch et al., 2010 (HEBE trial)	134	1:1	3 – 7	BM-MNC	MRI	4	keine LVEF Verbesserung
Traverse et al., 2011 (Late Time trial)	87	2:1	17 (16 – 20)	BM-MNC	MRI	6	keine LVEF Verbesserung
Traverse et al., 2012 (Time trial)	120	2:1	3 (3 – 4)	BM-MNC	MRI	6	keine LVEF Verbesserung
			8 (7 – 8)				
Sürder et al., 2013 (Swiss AMI trial)	200		5 – 7	BM-MNC	MRI	4 / 12	keine LVEF Verbesserung
			21 – 28				
Choudry et al., 2016 (Regenerate AMI)	100	1:1	Binnen 1 Tages	BM-MNC	MRI	12	keine LVEF Verbesserung

N: Stichprobengrösse; BM-MNC: Bone marrow derived mononuclear cells; MRI: Magnetic resonance imaging; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LV Angio (biplane): biplane linksventrikuläre Angiographie; CD34+/CXCR4+ Zellen: Zellen, die das Oberflächenantigen CD34 aufweisen.

Rahmen der Surrogat Endpunkte, noch im klinischen Follow-Up (28). Zusammenfassend kann man also nicht davon ausgehen, dass die Ergebnisse der Meta-Analysen eindeutig für oder gegen einen potentiellen Therapieerfolg von Knochenmarksstammzellen nach Herzinfarkt sprechen.

BAMI Studie

(Bone-marrow-derived mononuclear cell on all cause mortality in Acute Myocardial Infarction)

Keine der bisher publizierten Studien hatte eine ausreichende Teststärke (statistical power) um eine sichere Aussage über klinische Endpunkte zu treffen, die Steigerung der LVEF war der am meisten verwendete Surrogat-Endpunkt. Da auch Meta-Analysen, wie erwartet, keine eindeutige Aussage zu treffen vermochten, wurde schon seit einigen Jahren intensiv an der Organisation einer grossen europäischen Phase III Studie gearbeitet. In erster Linie aufgrund der positiven Datenlage der klinischen 5 Jahres Kontrolle im Rahmen Repair-AMI Studie (18) bestand schliesslich genügend Optimismus, die BAMI Studie zu starten. In dieser Mortalitätsstudie soll eine klare Antwort auf die Frage gefunden werden, ob die intrakoronare Injektion von Knochenmarksstammzellen das Überleben nach ausgedehntem Myokardinfarkt verlängert oder nicht. Aus einer erwarteten 2-Jahres-Mortalität von 12% ergab sich eine Stichprobengrösse von 3000 Patienten, welche man hofft mittels Knochenmarksstammzellen um relative 25% auf 9% senken zu können. Diese äusserst ambitionierte Studie wurde im Rahmen eines europäischen Harmonisierungsprozess genehmigt ist seit etwa zwei Jahren in 11 Ländern aktiv. Die Schweiz sollte im Herbst dieses Jahres ebenfalls am Cardiocentro Ticino aktiv werden.

Als Einschränkung, v.a. aus schweizerischer Sicht, sollte angefügt werden, dass die 2 Jahres Mortalitäts-Rate in der Swiss AMI Studie mit 2.3% deutlich niedriger lag (19). Falls dies auch in der BAMI Studie der Fall sein würde, wäre die Stichprobengrösse deutlich zu niedrig, die Studie also «underpowered» um einen signifikanten Therapieerfolg zu dokumentieren.

Zusammenfassung

Obwohl seit der ersten Anwendung am Menschen nun schon 15 Jahre vergangen sind, ist noch immer nicht vollständig klar, ob Knochenmarksstammzellen einen positiven Effekt haben, wenn man in den ersten Wochen nach akutem Myokardinfarkt in die Koronarien injiziert. Zahlreiche Phase II Studien sowie einige Meta-Analysen zeigen inhomogene Ergebnisse. Die erste, aktuell aktive Phase III Studie wird hoffentlich in der Lage sein, eine klare Aussage zu treffen, ob eine solche Therapie die Mortalität senken kann, oder nicht.

Viele neue Therapieansätze der regenerativen Kardiologie wie z. B. allogene mesenchymale Stammzellen von gesunden Spendern, kardiale Progenitorzellen, c-kit positiven kardialen Stammzellen werden zur Zeit in zahlreichen Phase II sowie einigen Phase III Studien getestet. Möglicherweise verfügen sie über grösseres regeneratives Potential als «einfache» Knochenmarksstammzellen. In den allermeisten Fällen kommen sie jedoch nicht nach akutem Myokardinfarkt, sondern bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ischämischer sowie nicht-ischämischer Natur zum Einsatz.

Dr. med. Daniel Sürder

Cardiocentro Ticino
Via Tesserete 48, 6900 Lugano
daniel.suerder@bluewin.ch
Privatpraxis: Via Stazione 23, 6987 Caslano

Interessenskonflikt: Die Autoren haben keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Take-Home Message

- ◆ Die Therapie mit Knochenmarksstammzellen, welche nach Myokardinfarkt in die Koronarien injiziert werden, können als höchstwahrscheinlich sicher angesehen werden
- ◆ Etwa ein Drittel der Phase II Studien zeigte einen höheren Anstieg der linksventrikulären Ejektionsfraktion für die mit Knochenmarksstammzellen behandelten Patienten, zwei Drittel der Studien jedoch nicht
- ◆ Die meisten, aber nicht alle Meta-Analysen, beschreiben einen kleinen, aber signifikanten Therapieerfolg
- ◆ Insgesamt besteht derzeit jedoch nicht genügend gesicherte Evidenz um von einem zweifelsfreien Therapieerfolg von Knochenmarksstammzellen nach akutem Myokardinfarkt auszugehen
- ◆ Eine grosse europäische Phase III Studie ist aktuell aktiv und soll einen positiven Effekt der Knochenmarksstammzellen auf die Gesamtmortalität zeigen

Message à retenir

- ◆ La thérapie avec des cellules souches de moelle osseuse, qui sont injectés dans les artères coronaires après un infarctus du myocarde peut être considérée comme probablement sûr
- ◆ Environ un tiers des études de phase II a montré une augmentation plus grande de la fraction d'éjection du ventricule gauche des patients traités avec des cellules souches de la moelle osseuse, cependant les deux tiers des études ne l'ont pas montré
- ◆ La plupart, mais pas toutes les méta-analyses, décrivent un succès thérapeutique petit mais significatif de la thérapie
- ◆ Dans l'ensemble, il n'y a actuellement pas suffisamment de preuves pour garantir un succès incontestable du traitement avec des cellules souches de la moelle osseuse après un infarctus du myocarde aigu
- ◆ Une grande étude européenne de phase III est actuellement en cours et devrait montrer un effet positif des cellules souches de la moelle osseuse sur la mortalité totale

Literatur

1. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, Gattermann N, Hernandez A, Sorg RV, Kögler G, Wernet P. Intrakoronare, humane autologe Stammzelltransplantation zur Myokardregeneration nach Herzinfarkt; Dtsch Med Wochenschr. 2001 Aug 24;126(34-35):932-8.
2. Es geht doch! - It can be done! Middeke M. Dtsch Med Wochenschr. 2001 Aug 24;126(34-35):931.
3. Moccetti T, Sürder D, Klersy C, Vassalli G, Crljenica C, Rossi, MG, Pasotti E, Soldati G. Sustained improvement in left ventricular function after bone marrow derived cell therapy in patients with acute ST elevation myocardial infarction. A 5-year follow-up from the Stem Cell Transplantation in Ischaemic Myocardium Study. Swiss Med Wkly. 2012;142:w13632.
4. Schächinger V, Erbs S, Elsässer A, et al. Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. N Engl J Med. 2006;355:1210-1221.
5. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Jakoniuk I, Anderson SM, Li B, Pickel J, McKay R, Nadal-Ginard B, Bodine DM, Leri A, Anversa P. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. Nature 2001;410:701-705.
6. Gruh I, Beilner J, Blomer U, Schmiel A, Schmidt-Richter I, Kruse ML, Haverich A, Martin U. No evidence of transdifferentiation of human endothelial progenitor cells into cardiomyocytes after coculture with neonatal rat cardiomyocytes. Circulation. 2006 Mar 14;113(10):1326-34.

7. Gnechchi M, Zhang Z, Ni A, Dzau VJ. Paracrine mechanisms in adult stem cell signaling and therapy. *Circ Res.* 2008 Nov 21;103(11):1204-19
8. Erbs S, Linke A, Schächinger V, Assmus B, Thiele H, Diederich KW, Hoffmann C, Dimmeler S, Tonn T, Hambrecht R, Zeiher AM, Schuler G. Restoration of microvascular function in the infarct-related artery by intracoronary transplantation of bone marrow progenitor cells in patients with acute myocardial infarction: the Doppler Substudy of the Reinfusion of Enriched Progenitor Cells and Infarct Remodeling in Acute Myocardial Infarction (REPAIR-AMI) trial. *Circulation.* 2007 Jul 24;116(4):366-74.
9. Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, et al. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial. *Lancet.* 2004;364:141-148.
10. Hirsch A, Nijveldt R, van der Vleuten PA, et al. Intracoronary infusion of mononuclear cells from bone marrow or peripheral blood compared with standard therapy in patients after acute myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention: results of the randomized controlled HEBE trial. *Eur Heart J.* 2011;32:1736-1747.
11. Huikuri HV, Kervinen K, Niemelä M, Ylitalo K, Säily M, Koistinen P, Savolainen E-R, Ukkonen H, Pietilä M, Airaksinen J K E, Knuuti J and Mäkitallio T H Effects of intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells on left ventricular function, arrhythmia risk profile, and restenosis after thrombolytic therapy of acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2008;29:2723-2732.
12. Janssens S, Dubois C, Bogaert J, et al. Autologous bone marrow-derived stem-cell transfer in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;367:113-121.
13. Lunde K, Solheim S, Aakhus S, et al. Intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2006;355:1199-1209.
14. Sürder D, Manka R, Lo Cicero V, et al. Intracoronary injection of bone marrow-derived mononuclear cells early or late after acute myocardial infarction: effects on global left ventricular function. *Circulation.* 2013;127:1968-1979.
15. Tendera M, Wojakowski W, Ruzyczo W, Chojnowska L, Kepka C, Tracz W, Musiałek P, Piwowarska W, Nessler J, Buszman P, Grajek S, Breborowicz P, Majka M, Rajczak MZ and the REGENT Investigators. Intracoronary infusion of bone marrow-derived selected CD34+CXCR4+ cells and non-selected mononuclear cells in patients with acute STEMI and reduced left ventricular ejection fraction: results of randomized, multicentre Myocardial Regeneration by Intracoronary Infusion of Selected Population of Stem Cells in Acute Myocardial Infarction (REGENT) Trial. *Eur Heart J.* 2009;30:1313-1321.
16. Traverse JH, Henry TD, Ellis SG, et al. Effect of intracoronary delivery of autologous bone marrow mononuclear cells 2 to 3 weeks following acute myocardial infarction on left ventricular function: the LateTIME randomized trial. *JAMA.* 2011;306:2110-2119.
17. Traverse JH, Henry TD, Pepine CJ, et al. Effect of the use and timing of bone marrow mononuclear cell delivery on left ventricular function after acute myocardial infarction: the TIME randomized trial. *JAMA.* 2012;308:2380-2389.
18. Assmus B, Leistner DM, Schächinger V, Erbs S, Elsässer A, Haberbosch W, Hambrecht R, Sedding D, Yu J, Corti R, Mathey DG, Barth C, Mayer-Wehrstein C, Burck I, Sueselbeck T, Dill T, Hamm CW, Tonn T, Dimmeler S, Zeiher AM; REPAIR-AMI Study Group. Long-term clinical outcome after intracoronary application of bone marrow-derived mononuclear cells for acute myocardial infarction: migratory capacity of administered cells determines event-free survival. *Eur Heart J.* 2014 May 14;35(19):1275-83.
19. Sürder D, Manka R, Moccetti T, Lo Cicero V, Emmert MY, Klersy C, Soncin S, Turchetto L, Radrizzani M, Zuber M, Windecker S, Moschovitis A, Bühler I, Kozzerke S, Erne P, Lüscher TF, Corti R. Effect of Bone Marrow-Derived Mononuclear Cell Treatment, Early or Late After Acute Myocardial Infarction: Twelve Months CMR and Long-Term Clinical Results. *Circ Res.* 2016 Jul 22;119(3):481-90.
20. Makkar RR, Smith RR, Cheng K, Malliaras K, Thomson LE, Berman D, Czer LS, Marba'n L, Mendizabal A, Johnston PV, Russell SD, Schuleri KH, Lardo AC, Gersztenblith G, Marba'n E. Intracoronary cardiosphere-derived cells for heart regeneration after myocardial infarction (CADUCEUS): a prospective, randomised phase 1 trial. *Lancet.* 2012;379:895-904.
21. Bolli R, Chugh AR, D'Amario D, Loughran JH, Stoddard MF, Ikram S, Beache GM, Wagner SG, Leri A, Hosoda T, Sanada F, Elmore JB, Goichberg P, Cappetta D, Solankhi NK, Fahsah I, Rokosh DG, Slaughter MS, Kajstura J, Anversa P. Cardiac stem cells in patients with ischaemic cardiomyopathy (SCIPIO): initial results of a randomised phase 1 trial. *Lancet.* 2011 Nov 26;378(9806):1847-57.
22. Jeevanantham V, Butler M, Saad A, Abdel-Latif A, Zuba-Surma EK, Dawn B. Adult bone marrow cell therapy improves survival and induces long-term improvement in cardiac parameters: a systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2012;126:551-568.
23. Martin-Rendon E, Brunskill SJ, Hyde CJ, Stanworth SJ, Mathur A, Watt SM. Autologous bone marrow stem cells to treat acute myocardial infarction: a systematic review. *Eur Heart J.* 2008;29:1807-1818.
24. Clifford DM, Fisher SA, Brunskill SJ, Doree C, Mathur A, Watt S, Martin-Rendon E. Stem cell treatment for acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2:CD006536.
25. Abdel-Latif A, Bolli R, Tleyjeh IM, Montori VM, Perin EC, Hornung CA, Zuba-Surma EK, Al-Mallah M, Dawn B. Adult bone marrow-derived cells for cardiac repair: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2007;167:989-997.
26. Afzal MR, Samanta A, Shah ZI, Jeevanantham V, Butler M, Abdel-Latif A, Zuba-Surma EK, Dawn B. Adult Bone Marrow Cell Therapy for Ischemic Heart Disease: Evidence and Insights from Randomized Controlled Trials. *Circ Res.* 2015.
27. Delewi R, Hirsch A, Tijssen JG, et al. Impact of intracoronary bone marrow cell therapy on left ventricular function in the setting of ST-segment elevation myocardial infarction: a collaborative meta-analysis. *Eur Heart J.* 2014;35:989-998.
28. Gyöngyösi M, Wojakowski W, Lemarchand P, et al. Meta-Analysis of Cell-based CaRdiac stUdiEs (ACCRUE) in patients with acute myocardial infarction based on individual patient data. *Circ Res.* 2015;116:1346-1360.