

ORIGINALARBEIT

Zellassistierte Eigenfetttransplantation

Eine systematische Literaturübersicht und kritische Bewertung der Evidenzlage

Soraya Grabin, Gerd Antes, G. Björn Stark, Edith Motschall, Sabine Buroh, Florian M. Lampert

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Aufgrund Ihrer einfachen Zugänglichkeit und biologischen Vielseitigkeit besitzen mesenchymale Stammzellen aus Fettgewebe (ADSCs) vielversprechende Eigenschaften hinsichtlich verschiedener klinischer Anwendungen. So wurde zur Verbesserung der klinischen Ergebnisse der autologen Fetttransplantation der sogenannte zellassistierte Lipotransfer entwickelt, bei dem Fettgewebe vor der autologen Transplantation mit ADSCs angereichert wird. Wie bei vielen neuartigen Stammzelltherapien zu beobachten, nehmen Vermarktung und klinische Anwendung auch bei diesem Verfahren weltweit trotz der unklaren klinischen Evidenzlage bezüglich Sicherheit und Effizienz ständig zu.

Methode: Es wurde eine systematische Literaturrecherche gemäß der PRISMA-Kriterien in Kooperation mit dem Deutschen Cochrane Zentrum durchgeführt. Acht der wichtigsten medizinischen Datenbanken wurden durchsucht. Die aufgefundenen Publikationen wurden von zwei unabhängigen Untersuchern gesichtet und nach objektiven Kriterien bewertet.

Ergebnisse: Von 3 161 gefundenen Publikationen wurden nach Screening von Titel und Abstract sowie nachfolgender Volltextuntersuchung 78 als relevant bewertet. 13 Publikationen repräsentierten klinische Studien, von denen nur drei die Kriterien der Evidenzgrade II oder III erfüllten. In den analysierten Studien wurden insgesamt 286 zellassistierte Lipotransfer-Eingriffe beschrieben. Die längste Nachbeobachtungszeit betrug 42 Monate; es konnte keine onkologische Sicherheit nachgewiesen werden.

Schlussfolgerung: Ein Beweis für die generelle Überlegenheit des zellassistierten Lipotransfers gegenüber der konventionellen autologen Fetttransplantation konnte nicht erbracht werden; Sicherheitsaspekte wurden allenfalls unangemessen behandelt. Am Beispiel des zellassistierten Lipotransfers wurde gezeigt, dass vor der Einführung neuer, stammzellbasierter Therapiekonzepte die Gewinnung hochwertiger klinischer Evidenz unabdingbar ist.

► Zitierweise

Grabin S, Antes G, Stark GB, Motschall E, Buroh S, Lampert FM:
Cell-assisted lipotransfer—a critical appraisal of the evidence.
Dtsch Arztebl Int 2015; 112: 255–61. DOI: 10.3238/arztebl.2015.0255

Seit mehreren Jahrzehnten wird eine zeitnahe klinische Anwendung von Stammzelltherapien erwartet. Obwohl der Bereich der Stammzellforschung sich mit großer Dynamik entwickelt, ist aktuell die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen noch immer deren einziger routinemäßiger, weitverbreiteter Einsatz (1). Dennoch werden in der wissenschaftlichen Literatur und Laienpresse Verfahren teilweise aggressiv beworben, die als Wirkprinzip verschiedene Eigenschaften von „Stammzellen“ beanspruchen; dies geschieht zunehmend auch in Form direkter Kundenwerbung über das Internet (2–4).

Ein vergleichsweise neues Mitglied der Stammzellfamilie sind Stammzellen aus Fettgewebe (Adipose-Derived Stem Cells, ADSCs), eine adulte mesenchymale Stammzellpopulation, die viele vorteilhafte Merkmale bezüglich klinischer Anwendungen aufweist: Sie sind reichlich im menschlichen Fettgewebe vorhanden und können mittels Fettabsaugung leicht gewonnen werden. ADSCs besitzen den Stammzellen aus dem Knochenmark sehr ähnliche phänotypische und funktionelle Charakteristika. Für sie wurden vielfältige Differenzierungspotenziale, unter anderem in chondro-, osteo-, adipo-, myo- sowie neurogene und endotheliale Linien nachgewiesen (5). Aufgrund ihrer leichten Zugänglichkeit und oben genannter Charakteristika wecken ADSCs das Interesse sowohl von Forschern und Klinikern auf der Suche nach neuen Therapieansätzen, wie auch von Ärzten, die sich hiervon lukrative Anwendungen im Wachstumsmarkt des Geschäftes mit der Schönheit versprechen.

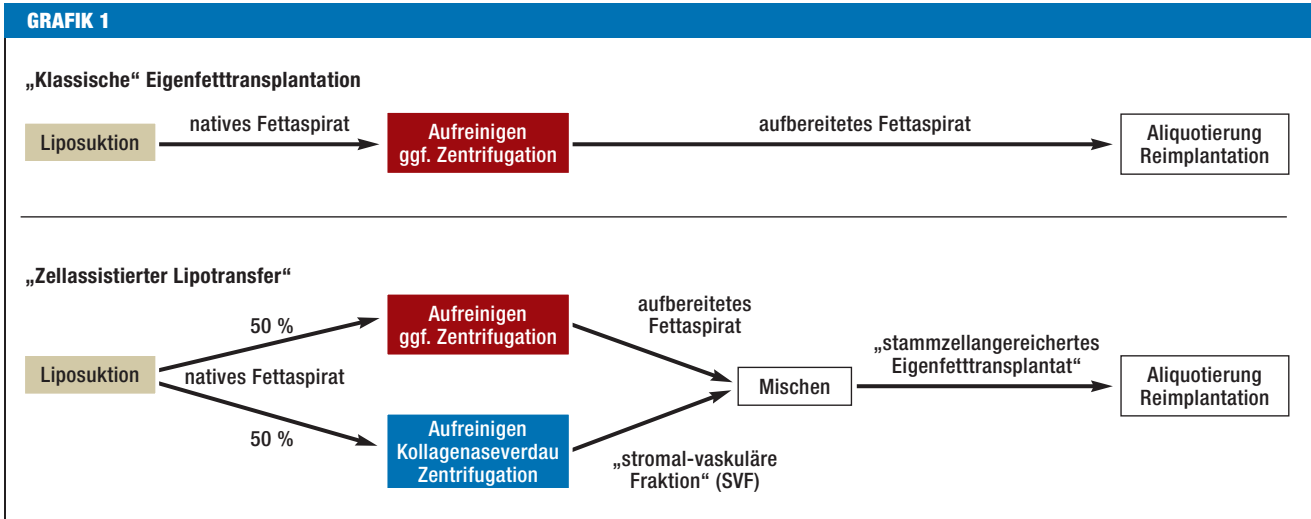
Genau genommen wurden die Grundprinzipien des Verfahrens bereits vor über einem Jahrhundert entwickelt: Fettgewebe wird exzidiert oder aspiriert, aufgereinigt und demselben Patienten unmittelbar wieder reimplantiert (6). Das Verfahren hat mittlerweile etliche methodische Verbesserungen durchlaufen, die mehrheitlich eine geringere Invasivität der Zellgewinnung und -verarbeitung sowie die Vereinfachung und Standardisierung der Reimplantation zum Ziel haben. In der heutigen Form besteht das Verfahren aus einer Aspirationslipektomie mit meist reduziertem Unterdruck, gefolgt von Reinigungsschritten und einer Konzentration der Zellen durch Flotation oder Zentrifugation. Dieses aufgereinigte Fettgewebe kann nun zur Weichgewebeaugmentations reimplantiert werden (*Grafik 1*).

Klinik für Plastische und Handchirurgie, Universitätsklinikum Freiburg:
cand. med. Grabin, Prof. Dr. med. Stark, Dr. med. Lampert

Deutsches Cochrane Zentrum, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg: Prof. Dr. rer. nat. Antes

Institut für Medizinische Biometrie und Statistik, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg: Motschall

Department Chirurgie, Universitätsklinikum Freiburg: Buroh



Vergleich von Ablauf der „klassischen“ Eigenfetttransplantation mit der Methodik des „zellassistierten Lipotransfers“: Bei der Eigenfetttransplantation beschränken sich die Bearbeitungsschritte außerhalb des Körpers im wesentlichen auf Reinigungs- und Konzentrations- und Portionierungsvorgänge, die der Re-implantation in das Zielgewebe durch Injektion vorausgehen. Beim „Zellassistierten Lipotransfer“ erfolgt hingegen eine relevante Veränderung im Verhältnis der Zellzusammensetzung: In zusätzlichen Arbeitsschritten während des selben Eingriffes werden aus einer Hälfte des Fettaspirates durch enzymatische Lyse und Zentrifugation die „regenerativen Zellen“ isoliert und der anderen Hälfte beigefügt; die höhere Konzentration dieser Zellen soll für die vorteilhaften Eigenschaften, die dem „zellassistierten Lipotransfer“ zugeschrieben werden, verantwortlich sein.

Typische Anwendungen sind die Korrektur von Konturdefiziten nach Tumorentfernung oder Bestrahlung sowie für ästhetische Zwecke – vor allem in der Brust –, sowie zur Behandlung von fazialer Atrophie wegen HIV/antiretroviraler Therapie, Lupus erythematoses oder Sklerodermie. Die Beschränkungen dieser Technik bestehen in der Abhängigkeit der transplantierten Zellen von einer zügigen Revaskularisierung, die das in einem Eingriff transplantierbare Gewebavolumen begrenzt. Die Transplantation größerer Volumina hat häufig eine Adipozytennekrose, Volumenverlust und Ölzystenbildung zur Folge (7). Auch bei kleinvolumigen Transplantationen wird von Langzeit-Verlusten des Transplantatsvolumens von 30–70 % berichtet (7, 8).

Ausgehend von Ergebnissen aus In-vitro- und In-vivo-Versuchen, die eine supportive Wirkung von ADSCs auf die sie umgebenden Zellen bei der autologen Fetttransplantation nahelegen, wurde das Verfahren des sogenannten „zellassistierten Lipotransfers“ (CAL) entwickelt, um die Transplantationsergebnisse zu verbessern. Hierbei wird das aspirierte Fettgewebe in zwei Teile portioniert. Aus einem Aliquot wird die ADSCs enthaltende „stromalvaskuläre Fraktion“ isoliert und dem anderen Aliquot zugegeben (Grafik 1). Das hierbei generierte Zellgemisch wird nun als „zellangereichertes Fettaspirat“ bezeichnet (9).

Um diesen Prozess während eines einzigen operativen Eingriffes durchführen zu können, wurden kommerzielle Systeme zur Verarbeitung der Transplantate entwickelt. Sie erlauben eine automatisierte Prozessierung des „zellangereicherten Fettaspirates“

vor Ort: Eine Portion des abgesaugten Fettgewebes wird in dem System durch eine Mischung proteolytischer Enzyme aufgeschlossen und aus der umgebenden Gewebematrix herausgelöst. Nach entsprechenden Waschvorgängen werden durch Zentrifugation die „regenerativen Zellen“ separiert und der zweiten Fettgewebeportion zugegeben, wodurch das „zellangereicherte Fettaspirat“ entsteht (10, 11).

Abhängig von der jeweiligen Indikation kann dieses nun an beliebiger Körperstelle reimplantiert werden. Die weitaus häufigste Indikation stellt jedoch die ästhetische Augmentation der Brust oder deren Rekonstruktion nach Tumorentfernung dar (12).

Von der erhöhten Konzentration an ADSCs verspricht man sich eine Verbesserung des Behandlungsergebnisses durch eine gesteigerte Transplantatvaskularisation, einhergehend mit einer verminderten Nekrose- und Resorptionsrate der Adipozyten, sowie die Möglichkeit einer Differenzierung der ADSCs zu reifen Adipozyten (13). Somit erscheint die Transplantation wesentlich größerer Fettgewebavolumina möglich, verbunden mit der verlockenden Perspektive, Silikonbrustimplantate durch autologes Fettgewebe ersetzen zu können. Dies wäre eine potenzielle Revolution in der rekonstruktiven und ästhetischen Chirurgie und in vielerlei Hinsicht gewinnversprechend, nicht zuletzt auch monetär.

Trotz ermutigender Berichte aus der Grundlagenforschung sind augenscheinlich bis dato nur sehr wenige klinische Daten verfügbar. Ebenfalls gibt es keine Informationen über Sicherheitsaspekte, zum Beispiel in Bezug auf das Risiko einer inadäquaten Differenzierung oder die Entwicklung von Neoplasien,

eine intrinsische Gefahr jeder stammzellbasierten Behandlung (14, 15). Obwohl eine ständige Zunahme an Werbung und Anbietern der CAL-Technik zu beobachten ist, fehlen bis jetzt verlässliche Zahlen zur Einsatzhäufigkeit dieses Verfahrens (Paul-Ehrlich-Institut, persönliche Mitteilungen).

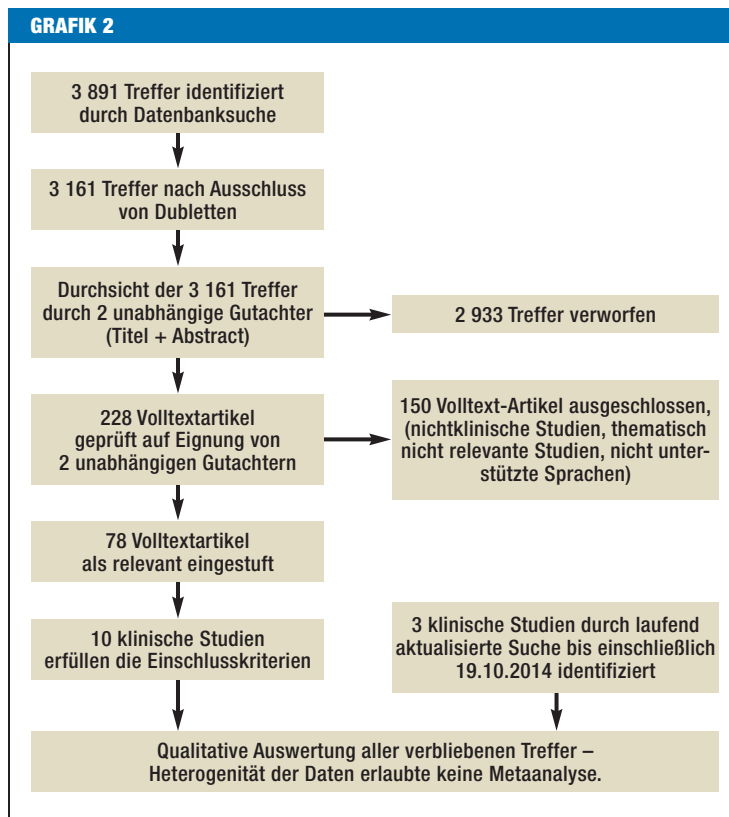
Aus diesem Grunde sahen wir die Notwendigkeit einer Bewertung der Evidenzlage für dieses vielversprechende, aber zugleich umstrittene Verfahren. Anhand des PRISMA-Statements (16) wurde folgende Fragestellung gemäß der PICO-Kriterien (Participants, Intervention, Comparison, Outcome) formuliert: „Welche Evidenz bietet die aktuelle wissenschaftliche Literatur bezüglich der klinischen Anwendung von mit Stammzellen adipösen Ursprungs angereichertem Fettgewebe für die Regenerierung und Augmentation von Weichteilgewebe?“

Methoden

In Kooperation mit dem Deutschen Cochrane Zentrum wurde eine systematische Übersichtsarbeit der Literatur erstellt. Eine dezidierte Suchstrategie wurde entwickelt mit dem Ziel der bestmöglichen Darstellung der Datenlage, mit dem Einschluss von acht der wichtigsten wissenschaftlichen Datenbanken: Medline, Medline in Process, Web of Science, BIOSIS, Scopus, LILACS, Cochrane Library sowie der relevanten Datenbanken für registrierte klinische Studien inklusive ClinicalTrials.gov, ISRCTN, German Clinical Trials Register (DRKS), EU Clinical Trials Register und Japan Primary Registries Netzwerk. Der Suchalgorithmus (detailliert beschrieben im *eSupplement*), wurde an die Syntax jeder Datenbank adaptiert. Nach der initialen Ausführung des Suchalgorithmus wurde die Aktualisierung der Daten durch ein kontinuierliches automatisches Updatesystem gesichert (*Grafik 2*).

Ergebnisse

Nach Entfernung der Duplikate verblieben 3 161 identifizierte Publikationen. Diese wurden nach Titel und Abstract von 2 unabhängigen Untersuchern (S. G. und F. L.) im Vier-Augen-Prinzip gesichtet, es verblieben 228 potenziell relevante Publikationen. Von diesen wiederum wurden nach Untersuchung des Volltextes 78 als relevant eingestuft. Lediglich zehn dieser 78 Publikationen (13 %) enthielten Primärdaten (9, 12, 14, 17–22, [Asano Y, Yoshimura K: Cell-assisted lipotransfer for breast reconstruction after breast conserving therapy. *EJC Supplements* 2010; 8: 3]). Die übrigen 67 Publikationen enthielten 50 Reviews, von diesen wiederum entsprachen lediglich zwei den Standards einer systematischen Übersichtsarbeit (23–25). Die übrigen Publikationen bestanden aus Leserbriefen, Beiträgen der Herausgeber, Kommentaren, Expertenmeinungen, Diskussionsbeiträgen, Buchabstracts und einem Firmenprofil. Drei weitere Studien wurden über das Updatesystem identifiziert und werden unten separat betrachtet (11, 26, 27).



Suchhistorie der erzielten Ergebnisse mit Hilfe der PRISMA-Kriterien. Modifiziert nach (16).

Aufgrund der ausgeprägten Heterogenität der Studien konnte keine Metaanalyse erfolgen. Um dennoch eine reproduzierbare Vergleichbarkeit und Einstufung zu gewährleisten, wurden sämtliche Studien entsprechend dem PRISMA-Statement analysiert (16). Unter Verwendung der Oxford Classification Criteria 2011 (28) wurde jeder Studie ein Evidenzgrad zugeordnet.

Einschlusskriterien der untersuchten Studien waren am häufigsten Brustrekonstruktion und -augmentation, des Weiteren kongenitale, traumatische, iatrogene oder krankheitsbedingte Weichteildefekte, faziale Atrophien aufgrund von Parry-Romberg-Syndrom oder Lupus erythematodes, Pectus excavatum, faziale Dermatofibrosen und postradiogene Weichteilschäden (12).

Der Nachbeobachtungszeitraum betrug typischerweise 6 bis 12 Monate, die Bewertung der Ergebnisse basierte zumeist auf subjektiven Volumenschätzungen und deskriptiven Darstellungen klinischer Untersuchungen oder Foto- und Videoaufnahmen. Auch in den wenigen Studien, bei denen objektive Auswertungsmethoden (Mammographie, CT-/MRT-Volumetrie) zu Anwendung kamen, wurden hiermit häufig keine konsistenten quantitativen Daten generiert.

Hinsichtlich der Einteilung in Evidenzgrade entsprachen nur drei Studien den Graden II/III. Die üb-

rigen Publikationen waren den Evidenzgraden IV und V zuzuordnen. Die *Tabelle* bietet eine Übersicht über die identifizierten Studien.

Als unerwünschte Ereignisse traten Ölzysten und Mikrokalzifikationen sowie Fibrosen und Indurationen auf. Des Weiteren wurde von einem Fall eines Osteosarkomrezidivs bei einer 17-jährigen Patientin 18 Monate nach Eigenfetttransplantation in den Arm nach 10-jährigem rezidivfreiem Verlauf berichtet (14).

Unter Berücksichtigung aller 13 klinischen Studien werden insgesamt 286 CAL-Prozeduren beschrieben. Der längste Nachbeobachtungszeitraum betrug 42 Monate. Ausreichende Daten zur onkologischen Sicherheit sind nicht vorhanden, was insbesondere vor dem Hintergrund der Tatsache, dass etliche dieser Eingriffe nach malignen Erkrankungen – beispielsweise zur Brustrekonstruktion – durchgeführt werden, von Bedeutung ist.

Zur Illustration der von den Autoren vorgefundenen spärlichen Datenlage sollen hier beispielhaft die drei Studien, die über das Updatesystem identifiziert wurden, näher betrachtet werden:

Die „RESTORE-2“-Studie ist eine prospektive, einarmige, multizentrische Studie aus dem Jahr 2012, in die 71 Patientinnen mit Konturdefiziten der Brust nach Brusterhaltender Therapie (BET) eingeschlossen wurden (11). Die Zufriedenheit von Patientinnen und Behandlern mit dem funktionellen und kosmetischen Ergebnis der CAL-Behandlung sowie die Verbesserung der vorbestehenden Brustdeformität nach 12 Monaten wurden als primäre Messgrößen definiert. Bemerkenswerterweise konnte hier die vorgesehene MRT-Volumetrie nicht durchgeführt werden, da nur bei 51 Patientinnen die Defekte überhaupt präoperativ darstellbar waren. Infolgedessen wurde nachträglich eine subjektive Bewertungsskala für Narben eingeführt. Auch dieses Bewertungskriterium „konnte die klinischen Verbesserungen nicht adäquat abbilden“, obwohl – ohne nähere Erklärung – hier trotzdem eine statistisch signifikante Verbesserung angegeben wird. Die Lebensqualität wird während des Behandlungsverlaufs als „stabil“ angegeben, wobei 45 von 67 Patientinnen ihre Zufriedenheit zwischen 4 und 6 auf einer 6-stufigen Skala einstuften, das heißt es wurde – revers formuliert – keine explizite Unzufriedenheit angegeben. Weitaus schwerer wiegt jedoch die Tatsache, dass die onkologische Sicherheit nicht angemessen berücksichtigt oder gar als Zielgröße definiert wurde.

Trotz eines Nachbeobachtungszeitraumes von lediglich einem Jahr schlussfolgern die Autoren, dass die „RESTORE-2“-Studie den suffizienten Nachweis von Sicherheit und Effizienz der Transplantation von ADSC-angereichertem Fettgewebe zur Behandlung von Weichteildefiziten nach BET erbracht hat und diese Prozedur hierfür als alternatives Rekonstruktionsverfahren zu gelten habe. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass es bei einer Patientin im Behandlungszeitraum zu einer ossären Fernmetastasierung kam, muss eine solche Behauptung,

aufbauend auf den Ergebnissen dieser vom Hersteller des verwendeten Gerätes finanzierten Studie, als zumindest etwas verfrüht gelten (29).

Die Publikation von Tanikawa et al. (26) ist hingegen ein bemerkenswertes Beispiel für die Durchführbarkeit qualitativ hochwertiger Forschung in diesem Bereich und eine von lediglich zwei Studien, die die CAL-Technik mit der angemessenen methodischen Sorgfalt untersuchen. Die Autoren verglichen CAL zur Behandlung von Weichteildefiziten im Gesicht aufgrund kraniofazialer Mikrosomie mit der „klassischen“ Fetttransplantation. Die Studie wurde prospektiv, randomisiert, kontrolliert mit Verblindung von Patienten und Untersucher angelegt. Trotz einiger Limitationen, insbesondere der auffallend kleinen Volumina an transferiertem Fettgewebe im Vergleich zu geläufigeren Anwendungen des CAL sowie einer recht hohen Dropoutquote, gelang es den Autoren, eine höhere Volumenkonsistenz in der CAL-Gruppe für diese spezielle Indikation nachzuweisen.

Peltoniemi et al. (27) berichten jedoch von gegensätzlichen Beobachtungen: Die Autoren dieser prospektiven, vergleichenden Studie untersuchten die Volumenkonsistenz von Eigenfetttransplantaten mit und ohne „Stammzell“-Supplementierung zur ästhetischen Brustaugmentation bei 18 Patientinnen. Das Transplantatüberleben wurde mittels MRT-Volumetrie verfolgt, zusätzlich wurde der Anteil an vitalen Zellen intraoperativ durchflusszytometrisch analysiert. Die Volumenretention war in der CAL-Gruppe leicht niedriger (50 vs. 54 %), ein statistisch signifikanter Unterschied konnte jedoch nicht festgestellt werden. Einschränkungen der ansonsten methodisch hochwertigen Studie bestehen in ihrer kurzen Nachbeobachtungszeit (maximal 12 Monate), die Gesamtzahl an Patienten ist beschränkt durch die vorzeitige Beendigung der Studie aus ethischen Gründen. Die Autoren schlussfolgern, die Transplantation von un-supplementiertem Fettgewebe sei „schneller [...], günstiger [...], theoretisch sicherer [...] und bietet mindestens die gleiche Erfolgsrate“. Sie sehen „keinerlei Vorteil in der Stammzellenanreicherung“.

Schlussfolgerung/Diskussion

Zusammenfassend konnte trotz wiederholter Ankündigungen hochwertiger klinischer Daten während der vergangenen Jahre kein verlässlicher Beweis für eine generelle Überlegenheit des CAL im Vergleich zur konventionellen Methode der Fetttransplantation identifiziert werden. Die einzige Ausnahme hiervon betrachtet gerade nicht den postulierten Hauptvorteil des CAL, die Langzeit-Volumenkonsistenz großer Transplantatvolumina. Darüber hinaus werden Belange der Sicherheit häufig komplett außer Acht gelassen oder nur inadäquat behandelt. In Anbetracht des Umstandes, dass Stammzellen viele Gemeinsamkeiten mit Tumorzellen aufweisen und ihre Differenzierung stark von ihrer lokalen Mikroumgebung abhängt, drängt sich der Schluss auf, dass der CAL hinsichtlich

TABELLE 1a

Studienlage

Studie (Quelle)	Indikation, Aufbau und Methoden	Ergebnisse/Schlussfolgerung	Konsistenz der Schlussfolgerung	EL	Interessenkonflikt
Yoshimura 2008 (9)	Fallserie; 40 Patienten mit CAL zur ästhetischen Brustaugmentation Meth.: Umfangsmessung Brust FU: bis 42 Monate	geschätzte Volumenzunahme von 100 bis 200 mL, stabil nach 2–3 Monate; Zystenbildung (2 Patienten), Mikrokalzifikationen (2 Patienten)	angegebene Überlegenheit von CAL nicht nachvollziehbar aufgrund fehlender objektiver Messkriterien und Kontrollgruppe	IV	keine Angaben
Tiryaki 2011 (12)	Fallserie; CAL zur Volumenaugmentation, v. a. Brust bei 29 Patienten. Meth.: Klin. U., Photographie FU: maximal 36 Monate	subjektiv gute Ergebnisse, mögliche Überlegenheit der CAL-Technik	keine objektive Messung erfolgt, keine Kontrollgruppe, keine Aussage möglich	IV	kein Interessenkonflikt
Perrot 2010 (14)	Fallbericht über Osteosarkomrezidiv bei 17-jähriger Patientin. 18 Monate nach dreifachem AFT, In-vivo- und In-vitro-Versuche zu einem potenziellen proliferationsfördernden Effekt von MSCs auf Tumorzellen	Sarkomrezidiv im Transplantatbereich 18 Monate nach AFT nach 13-jährigem rezidivfreiem Intervall; AFT könnte Tumorrezidiv fördern, MSCs könnten in diesem Prozess eine Rolle spielen	Schlussfolgerung nachvollziehbar; beschränkte Aussagekraft, da Einzelfall	IV–V	kein Interessenkonflikt
Kamakura 2011 (17)	Fallserie; Brustaugmentation bei 20 Patienten Meth.: Umfangsmessung Brust, MRT (19 Patienten), US, Zufriedenheit von Patient und Behandler. FU: 9 Monate	durchschnittl. Zunahme Brustumfang 9 Monate postoperativ: 3,3 cm (16 Patienten); Patient und Behandler überwiegend zufrieden; Keine Angaben über Ergebnisse von MRT/US; Zystenbildung bei 2 Patienten CAL effizient, sicher und zuverlässig	Schlussfolgerung der Autoren ist anhand der erhobenen Daten nicht nachvollziehbar; erhebliche methodische Mängel	IV	Unterstützung des Geräteherstellers
Yoshimura 2008 (20)	Fallbericht über 2 Patienten, bei denen die SVF sequenziell nach AFT erfolgte; Gegenüberstellung zu weiteren 146 CAL-Patienten. Meth.: Klin. U. und CT FU: 12 Monate postoperativ	subkutane Fibrosierung 3 Monate postoperativ; Risiko einer Fehldifferenzierung wird diskutiert	Schlussfolgerung nachvollziehbar; beschränkte Aussagekraft von zwei Fällen; erwähnte Gruppe von 146 Patienten lässt sich keiner Publikation der Autoren zuordnen	V	keine Angaben
Rigotti 2007 (18)	Fallserie; Behandlung von mit strahlenbedingten Weichteilschäden bei 20 Pat mit CAL; Meth.: Klin. U., LENT-SOMA-Skala FU: 30 Monate	„dramatische Verbesserung“ der Symptome bei 19 Patienten; CAL Therapie der Wahl für strahlenbedingte Weichteilschäden	zur Anwendung der LENT-SOMA-Skala werden keine Kriterien genannt, Ergebnisse nicht nachvollziehbar; keine Kontrollgruppe, kein Beleg für Wirksamkeit des CAL	IV	kein Interessenkonflikt
Asano 2010*	Fallserie; CAL zur Behandlung von Konturdefiziten der Brust nach BET bei 26 Patienten; Meth.: Klin. Einschätzung FU: keine Angaben	klinisch überwiegend gute bis sehr gute Ergebnisse; CAL nützlich und effektiv für die Behandlung von Konturdefiziten der Brust nach BET	Konferenz-Abstract ohne konkrete Angaben zu Studiendesign und Bewertungskriterien, keine Kontrollgruppe, keine nachvollziehbare Schlussfolgerung	IV–V	keine Angaben
Yoshimura 2008 (22)	prospektive, zweiarmige, nicht-randomisierte, teilverblindete Studie; CAL vs. AFT zur Behandlungfazialer Lipoatrophie bei jeweils 3 Pat; Meth.: Volumenschätzung an Photographien FU: 9–13 Monate	klinische Verbesserung aller Patienten, keine statistischen signifikanten Unterschiede. 1 Patient mit Fettnekrosen. CAL sicher, effektiv und potenziell überlegen	postulierte Überlegenheit und Sicherheit des CAL anhand der erhobenen Daten nicht nachvollziehbar	IV	kein Interessenkonflikt
Yoshimura 2010 (21)	Fallserie; CAL zur Brustaugmentation nach Implantatentfernung bei 15 Pat; Meth.: Klin. U., Photo- und Videographie, Mammographie, MRT, 3D-Messungen FU: maximal 18 Monate	Transplantatüberlebensrate von 40–80 % in 3D-Messungen. Hohe Dropout-Rate (9/15 Patienten nach 12 Monaten); CAL mögliche Alternative zu Silikonimplantaten zur Brustaugmentation	Schlussfolgerung grundsätzlich nachvollziehbar, allerdings hohe Dropout-Rate und hohe Variabilität der Ergebnisse, keine Kontrollgruppe	IV	keine Angaben
Sterodimas 2011 (19)	prospektive, zweiarmige, randomisierte Studie; CAL vs. AFT bei 20 Patienten mit angeborenen oder erworbenen Gesichtswichteildefekten; Meth.: Evaluation der Patientenzufriedenheit auf 5-stufiger Skala; FU: maximal 18 Monate	kein signifikanter Unterschied der Patientenzufriedenheit nach 18 Mon.; in AFT-Gruppe bei 7 Patienten, in CAL-Gruppe keine Wiederholung des Eingriffs notwendig	geringe Gruppengröße, ansonsten Schlussfolgerung nachvollziehbar	III	kein Interessenkonflikt

AFT, autologe Fetttransplantation (autologous fat transfer); ASCs, Stammzellen aus Fettgewebe („adipose-derived stem cells“); BET, brusterhaltende Therapie; CAL, zellassistierte Fetttransplantation („cell-assisted lipotransfer“); EL, Evidenzgrad (-Level); FU, Nachbeobachtungszeitraum (Follow-up); Klin. U., klinische Untersuchung; LENT-SOMA, interdisziplinäres Bewertungssystem von langfristigen Therapiefolgen in der Onkologie, („late effects on normal tissues/ subjective objective management analysis“); Meth., Methodik der Zielgrößenhebung; MSC, mesenchymale Stammzellen („mesenchymal stem cells“); SVF, stromal-vaskuläre Fraktion („stromal vascular fraction“); US, Ultraschall

*Asano Y, Yoshimura K: Cell-assisted lipotransfer for breast reconstruction after breast conserving therapy. EJC Supplements 2010; 8: 3.

TABELLE 1b

Zusätzliche Studien gefunden durch Updates

Studie	Indikation, Aufbau und Methoden	Ergebnisse/Schlussfolgerung	Konsistenz der Schlussfolgerung	EL	Interessenkonflikt
Tanikawa 2013 (26)	prospektive, zweiarmige, randomisierte verblindete Studie; CAL vs. AFT bei 18 Patienten mit kraniofazialer Mikrosomie; Meth.: CT-Volumetrie FU: maximal 12 Monate	signifikant bessere Volumenretention in der CAL-Gruppe; 4 Dropouts (2 pro Gruppe); CAL ist sicher, effektiv und dem AFT überlegen	methodisch gute und einzige den Autoren bekannte Studie, die für eine spezielle Indikation einen Vorteil des CAL aufzeigt; Schlussfolgerung bezüglich Sicherheit nicht nachvollziehbar; Einschränkungen durch geringe Patientenzahl, hohe Dropout-Quote; keine Verallgemeinerbarkeit für typische Indikationen	II-III	kein finanzieller Interessenkonflikt
Perez-Cano 2012 (11)	prospektive, einarmige, multizentrische Studie: CAL bei 71 Patienten nach BET; Meth.: Klin. U, LENT-SOMA und Evaluation der Patientenzufriedenheit auf 6-stufiger Skala, MRT FU: maximal 12 Monate	4 Dropouts, Eingriffwiederholung bei 24 Patienten, MRT aufgegeben aufgrund unzureichender Sensitivität; Mehrheit der Patienten und Untersucher zufrieden; Knochenmetastase (1 Patient), Zystenbildung (10 Patienten); CAL ist sicher und effektiv	Schlussfolgerung der Autoren ist anhand der erhobenen Daten in keiner Weise nachvollziehbar; erhebliche methodische Mängel	IV	technische und finanzielle Unterstützung des Geräteherstellers
Peltoniemi 2013 (27)	prospektive, zweiarmige, nicht-randomisierte Studie; 18 Patienten, CAL vs. AFT zur Brustaugmentati-on; Meth.: MRT-Volumetrie FU: maximal 6 Monate	kein signifikanter Unterschied beider Gruppen; jeweils ein Fall von Zystenbildung in jeder Gruppe; Studie abgebrochen aufgrund mangelnder Vorteile von CAL; AFT schneller, günstiger, theoretisch sicherer und liefert mindestens äquivalente Ergebnisse	geringe Gruppengröße, ansonsten Schlussfolgerung nachvollziehbar	III	kein Interessenkonflikt

AFT, autologe Fetttransplantation („autologous Fat transfer“)
 BET, brusterhaltende Therapie
 CAL, zellassistierte Fetttransplantation („cell-assisted lipotransfer“)
 EL, Evidenzgrad(-Level); FU, Nachbeobachtungszeitraum (Follow-up); Klin. U., klinische Untersuchung
 LENT-SOMA, interdisziplinäres Bewertungssystem von langfristigen Therapiefolgen in der Onkologie, („late effects on normal tissues/subjective objective management analysis“)
 Meth., Methodik der Zielgrößenhebung
 MSC, mesenchymale Stammzellen („mesenchymal stem cells“)

der Sicherheitsaspekte nicht mit einer einfachen autologen Fetttransplantation gleichzusetzen ist.

Die Behandlung von Krankheiten und das Streben nach Schönheit sind zwei starke menschliche Bedürfnisse, welche von den Werbeversprechen der Anbieter von „Stammzelltherapien“ wiederholt bedient werden. Dies muss jedoch zum gegenwärtigen Zeitpunkt als ungerechtfertigt angesehen werden.

Der Umstand, dass die hierfür benötigten Gerätschaften zumeist als Medizinprodukt, und nicht als Arzneimittel eingestuft werden, hat ihre Einführung in den klinischen Alltag erleichtert. Hierzu sind in den meisten Ländern ungleich niedrigere Zulassungsanforderungen zu erfüllen. Dies könnte sich jedoch zukünftig ändern, falls CAL-Geräte in der EU-Rechtsprechung generell als „Advanced Therapy Medical Products“ (ATMP) eingestuft werden. Dies ist nicht nur für die Patientensicherheit von erheblicher Bedeutung, auch der jeweilige Behandler könnte im Falle einer Komplikation als Hersteller eines Zelltherapeutikums zur Verantwortung gezogen werden.

Obwohl die euphorische Pionierphase der Stammzellforschung bereits vorbei ist, gehört dieser Forschungszweig noch immer zu den innovativsten und vielversprechendsten der Medizin. Nichtsdestotrotz

muss, wie das vorliegende Beispiel zeigt, die klinische Anwendung mit der Grundlagenforschung Schritt halten.

Vor der Implementierung dieser zweifelsohne vielversprechenden Technik in das Arsenal der rekonstruktiven und ästhetischen Medizin müssen qualitativ hochwertige Daten für deren Effizienz und Sicherheit sowie eine definitive Klärung der rechtlichen Rahmenbedingungen vorliegen.

Die Bezeichnung einer Transplantation von „zellangereichertem“ Eigenfett als „etablierte Stammzelltherapie“, welche zugleich lediglich das Sicherheitsprofil einer einfachen autologen Transplantation aufweist, ist nicht vereinbar mit den Ansprüchen der guten klinischen Praxis und sollte nicht fraglos übernommen werden. Die Autoren raten strikt davon ab, diese oder ähnliche Prozeduren außerhalb der strikten Rahmenbedingungen von dringend benötigten klinischen Studien und in enger Abstimmung mit den zuständigen Behörden durchzuführen, bis ausreichend klinische Daten vorliegen, die zuverlässig die Sicherheit und Effizienz des „zellassistierten Lipotransfers“ belegen. Um die kritischen Fragen der onkologischen Langzeitsicherheit ausreichend zu berücksichtigen, ist die Einführung klinischer Register aus Sicht der Autoren unabdingbar.

KERNAUSSAGEN

- Fettgewebe ist eine reiche und einfach zugängliche Quelle mesenchymaler Stammzellen (ADSCs) mit vorteilhaften Eigenschaften für vielfältige klinische Anwendungen.
- Ausgehend hiervon wird der sogenannte zellassistierte Lipotransfer (CAL) massiv beworben zur Verbesserung der Ergebnisse autologer Fetttransplantation zur Weichgewebeaugmentation. Hierbei erfolgt eine Anreicherung autologer Fetttransplantate mit ADSCs.
- Das Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Evidenzlage für diese vielversprechende, jedoch kontroverse Therapie in Form einer systematischen Übersichtsarbeit.
- Zum gegenwärtigen Zeitpunkt liegen keine klinischen Daten vor, welche angemessen eine generelle Überlegenheit von CAL gegenüber den konventionellen Behandlungsoptionen für Weichteildefekte beweisen würden, ebenso wenig gibt es Nachweise für die onkologische Unbedenklichkeit des Verfahrens.
- Basierend auf den Daten der Autoren erscheint die aktuelle Praxis von Marketing und Anwendung des CAL für ästhetische und rekonstruktive Indikationen als verfrühte Übertragung grundlagenwissenschaftlicher Erkenntnisse auf die klinische Anwendung.
- Analog zu anderen florierenden „Stammzelltherapien“ ist die Anwendung dieser Technik außerhalb klinischer Studien höchst fragwürdig oder gar gefährlich.

Danksagung

Die Autoren danken Herrn Dr. Gabriel Seifert für seine Unterstützung als Muttersprachler bei der Abfassung und Korrektur der englischen Version des Manuskriptes.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 28. 7. 2014, revidierte Fassung angenommen: 13. 1. 2015

LITERATUR

1. Kuehn BM: Groups propose plan to accredit controversial stem cell therapy clinics. *JAMA* 2012; 308: 553–5.
2. Enserink M: Selling the stem cell dream. *Science* 2006; 313: 160–3.
3. Taylor PL, Barker RA, Blume KG, et al.: Patients beware: Commercialized stem cell treatments on the web. *Cell Stem Cell* 2010; 7: 43–9.
4. McArdle A, Senarath-Yapa K, Walmsley G, et al.: The role of stem cells in aesthetic surgery: Fact or fiction? *Plast Reconstr Surg* 2014; 134: 193–200.
5. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, et al.: Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng* 2001; 7: 211–28.
6. Lexer E: Die freien Transplantationen: 2 Teile: Verlag von Ferdinand Enke in Stuttgart; 1919.
7. Gutowski KA, Asps Fat Graft Task Force: Current applications and safety of autologous fat grafts: A report of the ASPS Fat Graft Task Force. *Plast Reconstr Surg* 2009; 124: 272–80.
8. Tabit CJ, Slack GC, Fan K, Wan DC, Bradley JP: Fat grafting versus adipose-derived stem cell therapy: Distinguishing indications, techniques, and outcomes. *Aesthet Plast Surg* 2011: 1–10.
9. Yoshimura K, Sato K, Aoi N, Kurita M, Hirohi T, Harii K: Cell-assisted lipotransfer for cosmetic breast augmentation: supportive use of adipose-derived stem/stromal cells. *Aesthet Plast Surg* 2008; 32: 48–55; discussion 6–7.
10. Daniels E: Cytori therapeutics. Inc. *Regen Med* 2007; 2: 317–20.
11. Perez-Cano R, Vranckx JJ, Lasso JM, et al.: Prospective trial of adipose-derived regenerative cell (ADRC)-enriched fat grafting for partial mastectomy defects: the RESTORE-2 trial. *Eur J Surg Oncol* 2012; 38: 382–9.

12. Tiryaki T, Findikli N, Tiryaki D: Staged stem cell-enriched tissue (SET) injections for soft tissue augmentation in hostile recipient areas: A preliminary report. *Aesthet Plast Surg* 2011; 35: 965–71.
13. Zhu M, Zhou Z, Chen Y, et al.: Supplementation of fat grafts with adipose-derived regenerative cells improves long-term graft retention. *Annals of Plastic Surgery* 2010; 64: 222–8.
14. Perrot P, Rousseau J, Bouffaut A-L, et al.: Safety concern between autologous fat graft, mesenchymal stem cell and osteosarcoma recurrence. *PLoS ONE [Electronic Resource]* 2010; 5: e10999.
15. Schneider CK, Celis P: Challenges with advanced therapy medicinal products and how to meet them. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9: 195–201.
16. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009; 339: b2535.
17. Kamakura T, Ito K: Autologous cell-enriched fat grafting for breast augmentation. *Aesthet Plast Surg* 2011; 35: 1022–30.
18. Rigotti G, Marchi A, Galie M, et al.: Clinical treatment of radiotherapy tissue damage by lipoaspirate transplant: a healing process mediated by adipose-derived adult stem cells. *Plast Reconstr Surg* 2007; 119: 1409–22; discussion 23–4.
19. Sterodimas A, de Faria J, Nicaretta B, Boriani F: Autologous fat transplantation versus adipose-derived stem cell-enriched lipografts: a study. *Aesthetic Surgery Journal* 2011; 31: 682–93.
20. Yoshimura K, Aoi N, Suga H, et al.: Ectopic fibrogenesis induced by transplantation of adipose-derived progenitor cell suspension immediately after lipoinjection. *Transplantation* 2008; 85: 1868–9.
21. Yoshimura K, Asano Y, Aoi N, et al.: Progenitor-enriched adipose tissue transplantation as rescue for breast implant complications. *Breast J* 2010; 16: 169–75.
22. Yoshimura K, Sato K, Aoi N, et al.: Cell-assisted lipotransfer for facial lipatrophy: efficacy of clinical use of adipose-derived stem cells. *Dermatol Surg* 2008; 34: 1178–85.
23. Rosing JH, Wong G, Wong MS, Sahar D, Stevenson TR, Pu LLQ: Autologous fat grafting for primary breast augmentation: A systematic review. *Aesthet Plast Surg* 2011; 35: 882–90.
24. Garrido I, Leguevaque P, Gangloff D, Mojallal A: The adipose tissue transfer in the mammary parenchyma (part II): Review of the literature on the carcinologic risks. *Annales De Chirurgie Plastique Esthétique* 2011; 56: 49–58.
25. Eden J, Levitt L, Berg A, Morton S: Finding what works in health care: Standards for systematic reviews: The National Academies Press; 2011.
26. Tanikawa DY, Agueno M, Bueno DF, Passos-Bueno MR, Alonso N: Fat grafts supplemented with adipose-derived stromal cells in the rehabilitation of patients with craniofacial microsomia. *Plast Reconstr Surg* 2013; 132: 141–52.
27. Peltoniemi HH, Salmi A, Miettinen S, et al.: Stem cell enrichment does not warrant a higher graft survival in lipofilling of the breast: A prospective comparative study. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2013; 66: 1494–503.
28. OCEBM Levels of Evidence Working Group: The Oxford Levels of Evidence 2. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. www.cebm.net/index.aspx?o=5653 2011. (last accessed on 19 October 2014).
29. Lampert FM, Grabin S, Bjorn Stark G: The RESTORE-2 trial: proof of safety and efficacy of „regenerative-cell enriched“ fat-grafting? *Eur J Surg Oncol* 2012; 38: 1231–2; author reply 3–4.

Anschrift für die Verfasser

Dr. med. Florian M. Lampert
 Klinik für Plastische und Handchirurgie, Universitätsklinikum Freiburg
 Hugstetter Straße 55, 79106 Freiburg
florian.lampert@uniklinik-freiburg.de

Zitierweise

Grabin S, Antes G, Stark GB, Motschall E, Buroh S, Lampert FM: Cell-assisted lipotransfer—a critical appraisal of the evidence. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112: 255–61. DOI: 10.3238/arztebl.2015.0255



eSupplement:
www.aerzteblatt.de/15m0255 oder über QR-Code



The English version of this article is available online:
www.aerzteblatt-international.de

Database(s): Ovid MEDLINE(R) Suchstrategien

- 1((adipos* adj6 stem adj6 cell*) or (adipoc* adj6 stem adj6 cell*)).mp.
- 2 ((adipos* adj6 progenitor* adj6 cell*) or (adipoc* adj6 progenitor* adj6 cell*)).mp.
- 3 (ASCs or ADSC* or ADRC* or (ASC and adipo*)).ti,ab.
- 4 (preadipocyt* or pre-adipocyt*).ti,ab.
- 5 ((progeni* adj3 cell*) or (stem adj3 cell*) or (precursor adj3 cell*)).ti,ab.
- 6 stem cells/or adult stem cells/or induced pluripotent stem cells/or mesenchymal stem cells/or multipotent stem cells/or pluripotent stem cells/or totipotent stem cells/
- 7 stem cell transplantation/or mesenchymal stem cell transplantation/
- 8 5 or 6 or 7
- 9 (adipo* or fat*).ti,ab.
- 10 adipose tissue/or adipose tissue, white/or abdominal fat/or intra-abdominal fat/or subcutaneous fat, abdominal/or subcutaneous fat/
- 11 adipocytes/or adipocytes, white/
- 12 Adipogenesis/
- 13 9 or 10 or 11 or 12
- 14 8 and 13
- 15 1 or 2 or 3 or 4 or 14
- 16 (cell assisted lipotransfer or cell assisted lipo-transfer or CAL).ti,ab.
- 17 (autolog* adj5 fat*).ti,ab.
- 18 ((fat* adj5 transfer*) or (fat* adj5 transplant*)).ti,ab.
- 19 Lipectomy/
- 20 Suction/
- 21 (lipo* or fat* or lipect* or adipo*).mp.
- 22 20 and 21
- 23 „tissue and organ harvesting“/or donor selection/
- 24 21 and 23
- 25 Transplants/
- 26 Transplantation/
- 27 Transplantation, Autologous/
- 28 Tissue Transplantation/ or Cell Transplantation/
- 29 (graft* or autograft* or transplant* or autotransplant*).ti,ab.
- 30 21 and (25 or 26 or 27 or 28 or 29)
- 31 tissue donors/or living donors/
- 32 21 and 31
- 33 (10 or 11) and (20 or 23 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 31)
- 34 exp Adipose Tissue/tr [Transplantation]
- 35 exp Adipocytes/tr [Transplantation]
- 36 16 or 17 or 18 or 19 or 22 or 24 or 30 or 32 or 33 or 34 or 35
- 37 15 and 36
- 38 8 and 36
- 39 37 or 38
- 40 Regenerative Medicine/
- 41 Surgery, Plastic/
- 42 exp Reconstructive Surgical Procedures/
- 43 Cosmetic Techniques/
- 44 exp Breast/
- 45 exp Breast/su, tr [Surgery, Transplantation]
- 46 mammoplasty/ or breast implantation/
- 47 Breast Implants/
- 48 Face/
- 49 Face/su [Surgery]
- 50 Rhytidoplasty/
- 51 Rejuvenation/
- 52 Blepharoplasty/
- 53 Regeneration/
- 54 Neovascularization, Physiologic/
- 55 postoperative complications/or pain, postoperative/
- 56 Calcification, Physiologic/
- 57 exp Breast Diseases/
- 58 neoplastic processes/or anaplasia/or cell transformation, neoplastic/ or neoplasm recurrence, local/or neoplasm, residual/
- 59 exp Carcinoma/
- 60 genes, brca1/or genes, brca2/
- 61 brca1 protein/or brca2 protein/
- 62 Genetic Predisposition to Disease/
- 63 exp Facial Neoplasms/
- 64 Cysts/
- 65 or/40–64
- 66 39 and 65
- 67 (breast adj6 (cancer* or tumor* or neoplas* or carcinoma* or adenocarcino* or malign*)).ti,ab.
- 68 ((mammary or mammary*) adj6 (cancer* or tumor* or neoplas* or carcinoma* or adenocarcino* or malign*)).ti,ab.
- 69 (calcificat* or cyst* or brca* or fibros* or scar* or mammograph*).ti,ab.
- 70 (plastic or reconstruct* or mamm*1plast* or mamm*plast* or facelift* or face lift* or augment*).ti,ab.
- 71 (rhytidoplast* or implant* or rejuvenat* or blepharoplast* or neovasc* or neo-vasc* or angiogen*).ti,ab.
- 72 (rhytidoplast* or (implant* and breast) or rejuvenat* or blepharoplast* or neovasc* or neo-vasc* or angiogen*).ti,ab.
- 73 vasculari*.ti,ab.
- 74 Cell Survival/
- 75 Cell Death/
- 76 Apoptosis/
- 77 Necrosis/
- 78 cell survival, cell viability, necrosis, apoptosis.ti,ab.
- 79 or/67–78
- 80 65 or 79
- 81 39 and 80
- 82 remove duplicates from 81