

Mapping des präklinischen und klinischen Stands der Technik bei der aus Fettgewebe gewonnenen Zelltherapie zur Wundheilung

Sophia Wedel¹, Serena Zacchigna², Christian Ploner¹

¹ Department für Plastische, Rekonstruktive und Ästhetische Chirurgie, Medizinische University Innsbruck, Innsbruck, Austria

² Cardiovascular Biology Laboratory, International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology (ICGEB), Trieste, Italy

Projekt: PROMOS – Stärkung des biomedizinischen Umfelds

WP3.1-Deliverable1: Mapping des präklinischen und klinischen Stands der Technik bei der aus Fettgewebe gewonnenen Zelltherapie zur Wundheilung (2024/25)

1. Einleitung

In den vergangenen zwei Jahrzehnten hat sich der therapeutische Einsatz von aus Fettgewebe gewonnenen Stamm-/Stromazellen (adipose-derived stem/stromal cells, ASCs) zu einem wichtigen Bestandteil der regenerativen Medizin entwickelt. Fettgewebe stellt eine geeignete Zellquelle dar, da es in ausreichender Menge verfügbar, relativ leicht zugänglich und durch das regenerative Potenzial der stromal-vaskulären Fraktion (SVF) sowie der daraus isolierbaren mesenchymalen Vorläuferzellen charakterisiert ist. In der Europäischen Union werden zellbasierte Arzneimittel im Rahmen der „Advanced Therapy Medicinal Products“ (ATMPs) reguliert. Trotz weltweit zunehmender Aktivitäten ist die Zahl zugelassener ATMPs weiterhin gering. Wesentliche Hindernisse für eine breitere klinische Anwendung stellen regulatorische, herstellungstechnische und standardisierungsbezogene Anforderungen dar.

In Europa sind Österreich und Italien im Bereich der ASC-basierten klinischen Forschung besonders aktiv. Österreich hat vor allem Erfahrungen in industriegeleiteten, multizentrischen Studien gesammelt, unter anderem bei Crohn-assoziierten Fisteln mit Produkten wie Darvadstrocel (Alofisel). Italien verfolgt ein breiteres translationales Spektrum, das neben Crohn-Erkrankungen und gastrointestinalen Fisteln auch systemskleroseassoziierte digitale Ulzera und diabetische Fußwunden umfasst. Daraus ergeben sich unterschiedliche Schwerpunkte: Österreich als Standort für standardisierte, phasenorientierte Arzneimittelentwicklung, Italien als Umfeld für forschungsmotivierte translationale Ansätze in der Wundheilung.

2. Methoden

Der vorliegende Review basiert auf einer strukturierten Literatur- und Datenbanksuche zu klinischen Studien. Zunächst wurden Anforderungen an die unter ATMP Regulation stehenden Produkte im Kontext von Sterilität, Identität und Potenz Übersichtsarbeiten mittels Sichtung wissenschaftlichen Publikationen zu Anwendungen von adipose-derived stem/stromal cells (ASCs) in der Wundheilung und bei hautassoziierten Erkrankungen identifiziert.

Zur Erfassung klinischer Aktivitäten wurden zwei zentrale Register herangezogen: **ClinicalTrials.gov** (US NIH) als umfassendste internationale Datenbank sowie **EudraCT**, das alle interventionellen klinischen Prüfungen von Arzneimitteln erfasst, welche bei nationalen Behörden innerhalb der EU/ des EWR eingereicht wurden. Die Suchstrategie umfasste:

1. **Österreich und Italien:** Studien zu ASCs in der Wundheilung und, angesichts der geringen Zahl, auch in anderen Indikationen mit potenzieller Relevanz für Wundheilung.
2. **Globaler Kontext:** Studien zu ASCs in der Wundheilung im weiteren Sinne, einschließlich Wunden infolge systemischer Erkrankungen.

Produkte mit einer EU-Zulassung, insbesondere Darvadstrocel (Alofisel®, Takeda), wurden als Referenzpunkte berücksichtigt, da sie den fortschrittlichsten Entwicklungsstand von ASC-basierten Therapien repräsentieren.

Als limitierend erweist sich, dass Studien im Rahmen der Hospital-Exemption-Regelung in diesen Registern kaum erfasst werden. Solche Anwendungen lassen sich in der Regel nur über veröffentlichte Berichte nachverfolgen, sofern Ergebnisse formal publiziert und mit geeigneten Schlagwörtern in PubMed oder anderen Datenbanken indexiert wurden. Diese Lücke erschwert eine systematische Erfassung und verdeutlicht die uneinheitlichen Berichtsstandards in diesem Forschungsfeld.

3. Resultate

3.1 Biologische Grundlage und Rationale für ASCs in der Wundheilung

Eigenschaften von adipose-derived stem/stromal cells (ASCs)

Fettgewebe enthält eine heterogene stromal-vaskuläre Fraktion (SVF), die neben ASCs auch endotheliale Vorläuferzellen, Perizyten und Immunzellen umfasst (1). Isolierte ASCs weisen zentrale Eigenschaften mesenchymaler Stamm-/Stromazellen (MSCs) aus Knochenmark und anderen Geweben auf, darunter Multipotenz, Klonogenität und die Sekretion trophischer Faktoren. Sie unterscheiden sich jedoch von den MSCs durch ein spezielles Profil oberflächlich nachweisbarer Biomarker und in ihrer relativen Häufigkeit; pro Gramm Gewebe liefert Fett eine deutlich höhere Anzahl an Stammzellen als Knochenmarkaspirate (2).

ASCs entfalten ihre regenerativen Effekte vorwiegend über parakrine Mechanismen. Sie sezernieren unter anderem vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF), transforming growth factor- β (TGF- β), Fibroblasten-Wachstumsfaktoren (FGFs) und platelet-derived growth factor (PDGF). Diese Mediatoren fördern Angiogenese, Re-Epithelialisierung und modulieren inflammatorischer Prozesse

PROMOS

(3). Aufgrund dieser trophischen Aktivität gelten ASCs als vielversprechend für die Therapie chronischer Wunden, welche durch gestörte Angiogenese, persistierende Inflammation und Defizite im Matrix-Remodeling gekennzeichnet sind (4).

Mechanistische Evidenz aus präklinischen Studien

Präklinische Arbeiten belegen wiederholt die Wirksamkeit von ASCs in Modellen kutaner Wunden, bei thermischen Verletzungen, diabetischer Ulzera und ischämischer Schäden. Bei Verbrennungswunden verbesserten ASCs die Re-Epithelialisierung und reduzierten die Narbenbildung (5). In diabetischen Mausmodellen beschleunigte das ASC-Sekretom den Wundverschluss, förderte die Neovaskularisierung und verbesserte die Kollagenorganisation (6). Zudem modulieren ASCs Immunantworten, indem sie proinflammatorische Zytokine wie TNF- α und IL-1 β reduzieren und regulatorische T-Zell-Antworten verstärken (7).

Trotz zunehmendem Verständnis molekularer Signalwege wird die klinische Translation durch mehrere Faktoren erschwert. Dazu zählen die Heterogenität der Zell- und Gewebepräparationen (enzymatisch vs. mechanisch isoliert, expandierte vs. minimal manipulierte Gewebe) fehlende standardisierte Freigabekriterien sowie uneinheitliche klinische Endpunkte(8).

Klinische Studien zu ATMPs im globalen und europäischen Raum

Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) haben in den letzten 15 Jahren an Bedeutung gewonnen, ihre Verbreitung bleibt jedoch im Vergleich zu konventionellen Arzneimitteln begrenzt. Seit 2009 wurden in Europa 14 ATMPs zugelassen, von denen aktuell 9 verfügbar sind; Rücknahmen erfolgten aus kommerziellen, nicht aus sicherheitsrelevanten Gründen.

Weltweit sind etwa 1.900 ATMP-Studien registriert, darunter 112 Phase-III-Studien, überwiegend industriegeleitet. In Europa laufen rund 360 Studien, davon 50 in der präautorisierten Phase. Dabei nimmt Italien eine wichtige Rolle ein: Dort wurden die ersten vier von der EMA zugelassenen ATMPs klinisch geprüft, und bis 2022 befanden sich 23 Studien in Durchführung (AIFA-Daten, AboutPharma online, 22/05/24). Global beläuft sich die Entwicklung inzwischen auf über 2.500 Produkte mit mehr als 2.000 klinischen Studien und Investitionen von rund 3,2 Milliarden US-Dollar. Führend ist Nordamerika, gefolgt von der Asien-Pazifik-Region und erst an dritter Stelle Europa (NCF, Januar 2024, 22–23).

Trotz des Wachstums machten ATMPs im Jahr 2021 nur etwa 7 % aller Studien aus; dermatologische Indikationen – relevant für die Wundheilung – lagen bei lediglich 2,3 % (ATMP Forum, „Quinto report italiano sulle Advanced Therapy Medicinal Product“, 2022). Das Feld entwickelt sich dynamisch, bleibt jedoch weiterhin durch regulatorische und standardisierungsbezogene Herausforderungen geprägt.

3.2 Regulatorischer und methodischer Rahmen

Regulatorischer Kontext in der EU

In der Europäischen Union unterliegen ASCs der ATMP-Regulierung, wenn sie einer substantiellen Manipulation unterzogen oder für eine nicht-homologe Anwendung vorgesehen sind. Enzymatisch isolierte und expandierte ASCs gelten daher als ATMPs, während mechanisch verarbeitetes autologes Fettgewebe (z. B. Lipogems®, Nanofat) als minimal manipuliert eingestuft und nicht demselben regulatorischen Rahmen unterworfen wird. Österreich und Italien wenden diesen Rechtsrahmen an, unterscheiden sich jedoch im Ausmaß der klinischen Nutzung im Rahmen von Hospital-Exemption-Anwendungen im Vergleich zu industriegesponserten, multizentrischen Studien.

Charakterisierung von ASC-Produkten

Wesentliche Parameter für die Freigabe von ASC-basierten Produkte sind:

- **Identität und Reinheit:** Phänotypische Bestätigung anhand der ISCT-Mindestkriterien für MSCs (Plastizität, trilineage Differenzierung; ≥ 95 % Expression von CD73, CD90, CD105; ≤ 2 % Expression hämatopoetischer Marker wie CD34 und CD45 bei expandierten MSCs) als Basisrahmen, ergänzt durch explizite Angabe des Gewebeursprungs gemäß aktualisierten ISCT-Leitlinien (9) (10).
- **Viabilität:** Viele regulatorische Einreichungen für MSC-Produkte zielen auf eine hohe Viabilität bei Chargenfreigabe ab; ≥ 90 % werden für frische Produkte in regulatorischen Bewertungen üblicherweise akzeptiert. Einige Programme legen Schwellenwerte im Bereich von ≥ 80 – 90 % fest, abhängig von Produktzusammensetzung und Logistik (11).
- **Sterilität und Endotoxinprüfung:** In Übereinstimmung mit der Europäischen Pharmakopöe (Arzneibuch).
- **Potenztests:** Ein universell akzeptierter, ASC-spezifischer Zelltyp-Test existiert bislang nicht. Die ISCT empfiehlt ein Spektrum mechanistisch informierter funktioneller Assays (z. B. Immunmodulation über Makrophagen-/Lymphozytensuppression; angiogene/trophe Ausleseparameter), die an den vorgesehenen Wirkmechanismus (MOA) und die klinische Indikation angepasst sind. Eine begrenzte Offenlegung spezifischer Assays ist in industrienahen Dossiers üblich, teils werden indirekte Surrogate (z. B. angiogene oder immunmodulatorische Effekte) herangezogen (12).

Ein wesentliches Defizit ist das Fehlen allgemein akzeptierter ASC-spezifischer Marker und Zelltypentest, was die Vergleichbarkeit von Studien sowie regulatorische Harmonisierung erschwert.

Endpunkte in Wundheilungsstudien

In klinischen Studien wurden unterschiedliche Endpunkte verwendet, darunter:

- **Objektive Wund-Scores:** Bates-Jensen Wound Assessment (BJWA), ein 15-Item-Score zur standardisierten Beurteilung und Verlaufskontrolle von Wunden (Größe, Tiefe, Ränder, Gewebeunterminierung, Typ und Menge nekrotischen Gewebes, Exsudattyp/-menge, Hautfarbe um die Wunde, peripheres Ödem/Induration, Granulationsgewebe, Epithelialisierung). Ergänzend Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS).
- **Morphometrische Parameter:** Zeit bis zur 50%igen Flächenreduktion, Zeit bis zur vollständigen Re-Epithelialisierung.
- **Patientenberichtete Ergebnisse:** Schmerzintensität, kosmetische Bewertung.

- **Biologische Korrelate:** VEGF- und TGF- β -Spiegel, histologische Beurteilung der Angiogenese.

Das Fehlen standardisierter Endpunkte in Österreich und Italien erschwert den Aufbau einer konsistenten Evidenzbasis.

3.3 Klinische Expertise in Österreich

Die österreichische Expertise ist vor allem durch die Teilnahme an großen, multizentrischen, phasenbasierten klinischen Studien geprägt, die nahezu ausschließlich auf Darvadstrocel (Alofisel®, Takeda) fokussieren. Dieses Präparat enthält aus Fettgewebe isolierte, expandierte Stammzellen (5 Millionen Zellen/mL, 30 Millionen Zellen pro Ampulle) zur allogenen Behandlung komplexer perianaler Fisteln bei Patient:innen mit Morbus Crohn. Beteiligt sind unter anderem die Medizinische Universität Wien, die Universitätsklinik Innsbruck und das Krankenhaus St. Veit/Glan.

Studien zu Crohn's-assoziierten Fisteln

- **FATT Studie (NCT01378390; EudraCT 2008-004286-25)**
Pivotaler **Phase-III**, multizentrischer Versuch zur Anwendung allogener expandierter ASCs (eASCs) bei komplexen perianalen Fisteln im Rahmen von Morbus Crohn. Österreichischer Beitrag koordiniert durch die **MedUni Wien**. Ergebnisse zeigten Sicherheit sowie eine klinisch relevante Verbesserung der Fistelverschlussraten im Vergleich zu Placebo und bildeten die Grundlage für die spätere EU-Zulassung von Darvadstrocel.
- **ADMIRE-CD Studie (NCT01541579)**
Große, randomisierte, Placebo-kontrollierte **Phase-III-Studie**, gesponsert von TiGenix (später Takeda), mit Beteiligung mehrerer österreichischer Zentren (**Innsbruck, St. Veit/Glan, Wien**). Nachweis der klinischen Wirksamkeit von eASCs mit 50 % kombinierter Remission nach 24 Wochen gegenüber 34 % unter Placebo, entscheidend für die EMA-Zulassung (13). [Study Details-clinicaltrials.gov | NCT01541579](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01541579) |.
- **EMPIRE Studie (NCT04118088; EudraCT 2017-002491-10)**
Phase-IV-Post-Authorization-Studie zur Bewertung der Langzeitsicherheit und wiederholten Gabe von Darvadstrocel. Österreichischer Arm am **AKH Wien**. Fokus auf MRT-basierter Fistelbewertung und immunologischer Überwachung, mit besonderem Augenmerk auf Remissionsdauer und Sicherheit bei Mehrfachapplikation. [Study Details-clinicaltrials.gov | NCT04118088](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04118088) |
- **Cx601 nationale Studie (NCT05322057)**
Akademische, multizentrische österreichische Studie unter Leitung der **MedUni Wien** zur Anwendung von Darvadstrocel bei perianalen Crohn-Fisteln. Im Unterschied zu den industriegeleiteten Großstudien liefert diese Untersuchung eine unabhängige Validierung von Wirksamkeit und Anwendbarkeit im österreichischen Gesundheitssystem. [Study Details-clinicaltrials.gov | NCT05322057](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05322057) |

Translationaler Stellenwert

PROMOS

Obwohl sich das österreichische Studienportfolio fast ausschließlich auf Crohn-assoziierte Fisteln konzentriert, hat diese Fokussierung den beteiligten Zentren substanzielle Expertise in der **GMP-gerechten Handhabung von ASCs, in standardisierten Studienmethoden** sowie im **Langzeit-Sicherheitsmonitoring** vermittelt. Diese Erfahrungen sind auf andere Indikationen der Wundheilung übertragbar, insbesondere im Hinblick auf die Standardisierung von Freigabekriterien und Studienabläufen.

Die enge Einbindung Österreichs in industriegesponserte, multizentrische Studien ermöglicht zudem die Anpassung an harmonisierte regulatorische Vorgaben und macht das Land zu einem wichtigen Bestandteil der europaweiten Entwicklung ASC-basierter Arzneimittel.

3.4 Klinische Expertise in Italien

Italien verfügt über ein **breites, heterogenes Portfolio** ASC-basierter klinischer Studien, das Crohn-Erkrankungen, gastrointestinale Fisteln, systemskleroseassoziierte digitale Ulzera, diabetische Fußwunden sowie rekonstruktive Anwendungen umfasst. Dies spiegelt die starke translationale Forschungskultur und die enge Vernetzung akademischer medizinischer Zentren wider.

Crohn-Erkrankung und gastrointestinale Fisteln

Italien war in internationale Darvadstrocel-Studien (ADMIRE-CD, Cx601, Langzeit-Follow-up) eingebunden, mit Studienzentren in Bologna, Firenze, Milano, Napoli, Padova, Roma, Udine und Verona. Zusätzlich wurden autologe auf Fettgewebematerial basierende Produkte untersucht:

- **NCT04326907 (Universitätsspital Ferrara):** Anwendung von zentrifugiertem autologen Fettgewebe (CAT), das Vorläuferzellen enthält, bei komplexen Analfisteln (ohne Crohn-Erkrankung). Das Verfahren verzichtet auf Expansion und basiert auf minimal manipuliertem autologem Material. [Study Details | NCT04326907 | Treatment of Complex Anal Fistulas Using Centrifuged Adipose Tissue Containing Progenitor Cells | ClinicalTrials.gov](#)
- **NCT04670276 (Fondazione Policlinico Gemelli, Rom):** Endoskopische Injektion von emulgierter stromal-vaskulärer Fraktion (tSVFem) bei gastrointestinalen Fisteln. Dieses mechanisch isolierte, kostengünstige Produkt verzichtet auf enzymatische Verfahren und zeigt Italiens Fokus auf pragmatische, ökonomische Regenerationsstrategien. [Study Details | NCT04670276 | Conservative Treatment of Gastrointestinal Fistulas by Endoscopic Injection of tSVFem | ClinicalTrials.gov](#)

Systemische Sklerose und digitale Ulzera

- **NCT03406988 (ASST Gaetano Pini-CTO, Milano):** Randomisierte Studie zu autologen Fetttransplantaten bei systemskleroseassoziierten digitalen Ulzera. Aufbauend auf Pilotdaten (Del Papa et al., PMID: 27159987) wird untersucht, ob Fetttransplantate die Ulkusheilung beschleunigen und ischämische Schmerzen lindern. Erste Befunde deuten auf verbesserte Neovaskularisation und Schmerzlinderung hin. [Study Details | NCT03406988 | Autologous Adipose Tissue in the Treatment of Systemic Sclerosis Digital Ulcers | ClinicalTrials.gov](#)

Diabetische Fußwunden

- **NCT03276312 (Universität Modena und Reggio Emilia):** Randomisierte Studie zur Anwendung des Lipogems®-Systems (mikrofragmentiertes autologes Fettgewebe) bei kleineren Amputationen des diabetischen Fußes. Endpunkte sind Heilungszeit, Schmerz, Rezidivraten und Lebensqualität. [Study Details | NCT03276312 | Autologous Micro-fragmented Adipose Tissue in the Treatment of Minor Amputations of Diabetic Foot | ClinicalTrials.gov.](#)

Rekonstruktive und weitere Indikationen

- **NCT00616135 (Università di Firenze):** Post-Marketing-Studie zu autologem Fett, angereichert mit adipose-derived regenerative cells (ADRCs), zur Korrektur von Brustdeformitäten nach Lumpektomie. [Study Details | NCT00616135 | Study of Autologous Fat Enhanced w/ Regenerative Cells Transplanted to Reconstruct Breast Deformities After Lumpectomy | ClinicalTrials.gov.](#)
- **NCT04223622 (IRCCS Galeazzi-Sant' Ambrogio, Milano):** Untersuchung der Wirkung des ASC-Sekretoms auf osteochondrale Explantate, als Beispiel für das italienische Interesse an zellfreien Produkten der nächsten Generation. [Study Details | NCT04223622 | Effects of ASC Secretome on Human Osteochondral Explants | ClinicalTrials.gov](#)

Methodologische Charakteristika

Viele italienische Studien basieren auf mechanisch prozessierten autologen Fettprodukten (Lipogems®, Nanofat, CAT, tSVFem), die minimal manipuliert und damit nicht streng als ATMPs reguliert sind. Dies erleichtert den klinischen Einsatz, reduziert jedoch Standardisierung und Vergleichbarkeit. Dagegen entsprechen die industriegesponserten Darvadstrocel-Studien in Italien den strikten ATMP-Vorgaben und sind an EU-Regulierungen angepasst.

3.5 Vergleichende Analyse: Österreich vs. Italien

Die österreichische und italienische Landschaft der ASC-basierten Zelltherapien bei wundassoziierten Indikationen weist unterschiedliche, aber komplementäre Profile auf. Österreich fokussiert sich nahezu ausschließlich auf Darvadstrocel bei Crohn-Fisteln. Dieses enge Profil ermöglicht eine tiefe Integration in multizentrische, industriegesponserte Studien, eine strikte GMP-Umsetzung und methodische Konsistenz. Limitationen bestehen in der geringen thematischen Breite, da andere Indikationen bislang kaum adressiert wurden.

Italien verfolgt hingegen ein breites, heterogenes Spektrum von Anwendungen, das Crohn-Erkrankungen, gastrointestinale Fisteln, systemische Sklerose, diabetische Fußwunden und rekonstruktive Indikationen umfasst. Viele dieser Studien sind investigator-initiiert und verdeutlichen Italiens translationsorientierte Dynamik und Innovationskraft. Nachteile sind die Heterogenität der Produkte (expandierte allogene ASCs vs. minimal manipuliertes autologes Fettgewebe), uneinheitliche Endpunkte und regulatorische Fragmentierung zwischen Hospital-Exemption und ATMP-Regime.

Insgesamt ergänzen sich beide Länder: Österreich steht für Tiefe und Standardisierung in der klinischen Entwicklung, Italien für Breite und explorative Translation. Eine koordinierte

Zusammenarbeit könnte beide Stärken bündeln und die Entwicklung ASC-basierter Wundtherapien in Europa beschleunigen.

4. Herausforderungen und Wissenslücken

Trotz vielversprechender Ergebnisse bestehen zentrale Hürden für die klinische Translation von ASCs. Eine einheitliche Definition von Identitäts- und Funktionsmarkern fehlt bislang, ebenso standardisierte Potenztests. Dadurch sind Studien nur eingeschränkt vergleichbar. Hinzu kommt eine ausgeprägte Produktheterogenität: Manche Untersuchungen nutzen expandierte, allogene ASCs unter GMP-Bedingungen, andere minimal manipulierte autologes Fettgewebe. Diese Unterschiede erschweren die Zusammenführung der Studienergebnisse und behindern regulatorische Harmonisierung.

Auch die klinischen Endpunkte sind nicht standardisiert. Während manche Studien den vollständigen Wundverschluss messen, verwenden andere komplexe Scores, bildgebende Verfahren oder Patientenberichte. Dadurch entstehen divergierende Erfolgsdefinitionen, die Metaanalysen limitieren. Ein weiteres Problem ist die regulatorische Fragmentierung. In Ländern wie Italien werden häufig minimal manipulierte Produkte im Rahmen der Hospital Exemption eingesetzt, während expandierte ASCs strikt als ATMP reguliert werden. Schließlich bleiben Herstellung und GMP-Compliance zentrale Engpässe: Reproduzierbare und skalierbare Prozesse sind für eine breite Anwendung notwendig, stellen aber weiterhin erhebliche infrastrukturelle und ökonomische Hürden dar.

5. Zukünftige Perspektiven

Für die Weiterentwicklung von ASC-Therapien ist die Harmonisierung von Standards entscheidend. Validierte Potenztests, klar definierte Viabilitätsschwellen und immunphänotypische Kriterien, die spezifisch auf ASCs zugeschnitten sind, würden Vergleichbarkeit und regulatorische Bewertung deutlich verbessern.

Ein besonderer Mehrwert liegt in der Kooperation zwischen Österreich und Italien. Österreich bringt Erfahrung mit streng regulierten, industriegeführten Multicenter-Studien ein, Italien mit einer breiten Palette investigator-initiierten Projekte in unterschiedlichen Indikationen. Eine Kombination dieser Ansätze könnte Standardisierung und Innovation verbinden und die Translation beschleunigen.

Darüber hinaus gewinnen biomarkerbasierte Endpunkte an Bedeutung. Parameter wie angiogenetische, inflammatorische oder immunmodulatorische Marker könnten eine präzisere und frühere Bewertung therapeutischer Effekte ermöglichen. Parallel dazu rücken zellfreie Produkte, etwa ASC-Sekretome oder extrazelluläre Vesikel, als potenziell sichere und skalierbare Alternativen in den Fokus.

Besonders im Bereich der chronischen Wunden, etwa beim diabetischen Fuß, könnte die Entwicklung standardisierter und zugleich kosteneffizienter ASC-Produkte erhebliche

Auswirkungen haben. Sie würden nicht nur Heilungschancen verbessern, sondern auch Morbidität und Gesundheitskosten langfristig reduzieren.

6. Schlussfolgerung

Österreich und Italien repräsentieren zwei unterschiedliche, aber komplementäre Zentren ASC-basierter Wundtherapie. Österreich zeichnet sich durch standardisierte, multizentrische Studien zu Darvadstrocel und regulatorische Strenge aus, Italien durch ein breites translationales Spektrum verschiedener Anwendungen.

Die Gegenüberstellung verdeutlicht sowohl Fortschritte als auch bestehende Herausforderungen: fehlende Standardisierung, regulatorische Fragmentierung und heterogene Endpunkte. Eine koordinierte Zusammenarbeit beider Länder könnte wesentlich dazu beitragen, Studien zu harmonisieren und die Entwicklung Fettgewebe-basierter Zelltherapien für chronische Wunden in Europa zu beschleunigen.

7. References

- 1.Emont MP, Jacobs C, Essene AL, Pant D, Tenen D, Colletuori G, et al. A single-cell atlas of human and mouse white adipose tissue. *Nature*. 2022;603(7903):926-33.
- 2.Li CY, Wu XY, Tong JB, Yang XX, Zhao JL, Zheng QF, et al. Comparative analysis of human mesenchymal stem cells from bone marrow and adipose tissue under xeno-free conditions for cell therapy. *Stem Cell Res Ther*. 2015;6(1):55.
- 3.Ceccarelli S, Pontecorvi P, Anastasiadou E, Napoli C, Marchese C. Immunomodulatory Effect of Adipose-Derived Stem Cells: The Cutting Edge of Clinical Application. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:236.
- 4.Zeng N, Chen H, Wu Y, Liu Z. Adipose Stem Cell-Based Treatments for Wound Healing. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:821652.
- 5.Kohlhauser M, Tuca A, Kamolz LP. The efficacy of adipose-derived stem cells in burn injuries: a systematic review. *Cell Mol Biol Lett*. 2024;29(1):10.
- 6.Safoine M, Paquette C, Gingras GM, Fradette J. Improving Cutaneous Wound Healing in Diabetic Mice Using Naturally Derived Tissue-Engineered Biological Dressings Produced under Serum-Free Conditions. *Stem Cells Int*. 2024;2024:3601101.
- 7.Song Y, You Y, Xu X, Lu J, Huang X, Zhang J, et al. Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Biopotential Extracellular Matrix Hydrogels Accelerate Diabetic Wound Healing and Skin Regeneration. *Adv Sci (Weinh)*. 2023;10(30):e2304023.
- 8.Luck J, Weil BD, Lowdell M, Mosahebi A. Adipose-Derived Stem Cells for Regenerative Wound Healing Applications: Understanding the Clinical and Regulatory Environment. *Aesthet Surg J*. 2020;40(7):784-99.
- 9.Bourin P, Bunnell BA, Casteilla L, Dominici M, Katz AJ, March KL, et al. Stromal cells from the adipose tissue-derived stromal vascular fraction and culture expanded adipose tissue-derived stromal/stem cells: a joint statement of the International Federation for Adipose Therapeutics and Science (IFATS) and the International Society for Cellular Therapy (ISCT). *Cytotherapy*. 2013;15(6):641-8.

PROMOS

10. Najar M, Melki R, Khalife F, Lagneaux L, Bouhtit F, Moussa Agha D, et al. Therapeutic Mesenchymal Stem/Stromal Cells: Value, Challenges and Optimization. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:716853.
11. Robb KP, Fitzgerald JC, Barry F, Viswanathan S. Mesenchymal stromal cell therapy: progress in manufacturing and assessments of potency. *Cytotherapy.* 2019;21(3):289-306.
12. Capelli C, Cuofano C, Pavoni C, Frigerio S, Lisini D, Nava S, et al. Potency assays and biomarkers for cell-based advanced therapy medicinal products. *Front Immunol.* 2023;14:1186224.
13. Garcia-Olmo D, Gilaberte I, Binek M, AJL DH, Lindner D, Selvaggi F, et al. Follow-up Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Darvadstrocel (Mesenchymal Stem Cell Treatment) in Patients With Perianal Fistulizing Crohn's Disease: ADMIRE-CD Phase 3 Randomized Controlled Trial. *Dis Colon Rectum.* 2022;65(5):713-20.

PROMOS

Attendum#1:

LIST OF CLINICAL TRIALS IN AUSTRIA AND ITALY ON ADIPOSE STEM CELLS

AUSTRIA

ClinicalTrials.gov ID	NCT01378390	EudraCT ID	2008-004286-25
Drug	Darvadstrocel		
Title	Safety and Efficacy of Adipose-Derived Stem Cells to Treat Complex Perianal Fistulas Patients With Crohn's Disease (FATT)		
Phase	3	Sponsor	Takeda
AT Center(s)	Wien, Medizinische Universität		
Other countries	The Netherlands, Spain		
Summary	The purpose of this study is to determine safety and efficacy of eASCs (expanded adult stem cells) for treatment of complex perianal fistulas in patients with Crohn's disease.		

ClinicalTrials.gov ID	NCT01541579	EudraCT ID	n.a.
Drug	n.a.		
Title	Adipose Derived Mesenchymal Stem Cells for Induction of Remission in Perianal Fistulizing Crohn's Disease (ADMIRE-CD)		
Phase	3	Sponsor	Tigenix SAU
AT Center(s)	Innsbruck, Universität-Klinik; St. Veit/Glan, Krankenhaus; Wien, Medizinische Universität		
Other countries	Belgium, France, Germany, Israel, The Netherlands, Spain, Italy AOU Policlinico Sant'Orsola Malpighi, Bologna AOU Careggi, Firenze Istituto Clinico Humanitas IRCSS, Milano Seconda Università degli Studi di Napoli AO Padova AO San Camillo Formagliari, Roma Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma		
Summary	The current multicentre phase III study is proposed to confirm in an add-on therapy design compared to a placebo-control group, the efficacy of adipose-derived stem cells (eASCs) from healthy donors for the treatment of complex anal fistulas in patients with Crohn's disease over a 24-week period and an extended follow-up period up to 104 weeks.		

ClinicalTrials.gov ID	NCT04118088	EudraCT ID	2017-002491-10
Drug	Darvadstrocel 120 million cells		
Title	A Study of Darvadstrocel in Adults With Crohn's Disease and Complex Perianal Fistula (EMPIRE)		

PROMOS

Phase	4	Sponsor	Takeda
AT Center(s)	AKH Wien		
Other countries	Czech Republic, France, Germany, Israel, Spain		
Summary	The main aim is to check the long term side effects of a repeat treatment of darvadstrocel and to see if that treatment improves symptoms of Crohn's disease and complex perianal fistula. Participants will attend 8 clinic visits and will receive 1 treatment of darvadstrocel at the third visit. A magnetic resonance imaging (MRI) will be performed several times during the study.		

ClinicalTrials.gov ID	NCT05322057	EudraCT ID	n.a.
Drug	Darvadstrocel		
Title	Efficacy of Cx601 (Darvadstrocel) for the Treatment of Perianal Fistulizing Crohn's Disease		
Phase	n.a.	Sponsor	Wien, Medizinische Universität
AT Center(s)	Wien, Medizinische Universität		
Other countries	none		
Summary	The use of mesenchymal stem cells is considered a novel and promising therapeutic option for patients with perianal fistulizing Crohn's disease. However, due to limited clinical data, this multicentre, nationwide study aimed to assess its clinical efficacy in closing complex anal fistula.		

ITALY

ClinicalTrials.gov ID	NCT04326907	EudraCT ID	n.a.
Drug	Autologous centrifuged adipose tissue (CAT) injection, harvested from abdominal subcutaneous adipose tissue		
Title	Treatment of Complex Anal Fistulas Using Centrifuged Adipose Tissue Containing Progenitor Cells		
Phase	n.a.	Sponsor	University Hospital of Ferrara
IT Center(s)	University Hospital of Ferrara		
Other countries	none		
Summary	In the treatment of complex anal fistulas transplant of freshly collected autologous adipose tissue mechanically fragmented or centrifuged adipose tissue (CAT) might be an alternative to in vitro expanded autologous or allogeneic adipose-derived stem cells, showing remarkable efficacy in diverse therapeutic indications. The aim of our study is to evaluate randomly the efficacy and safety of the use of CAT in the healing process of complex anal fistulas, except for Crohn's disease (CD) related fistulas.		

ClinicalTrials.gov ID	NCT02403232	EudraCT ID	n.a.
Drug	Autologous Adipose-derived Stem Cells (ASCs) prepared by LIPOGEMS system		

PROMOS

Title	Autologous Adipose-derived Stem Cells (ASCs) for the Treatment of Perianal Fistula in Crohn Disease: A Pilot Study		
Phase	n.a.	Sponsor	Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo
IT Center(s)	Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo		
Other countries	none		
Summary	Rationale for the trial: To evaluate the efficacy of the use of ACSS in Crohn related perianal fistulas by Lipogems® and Salvecoll®. Lipogems® product is a non-expanded and microfractured fat tissue ready for autologous settings. Salvecoll® is sterile bioplastic, equine derived, type I collagen material with a fully preserved fibrous structure (non-reconstructed) that ensures the regeneration of affected tissues. Type I collagen has zero risk of transmitting viral or microbial infections.		

ClinicalTrials.gov ID	NCT04670276	EudraCT ID	n.a.
Drug	Emulsified adipose tissue stromal vascular fraction		
Title	Conservative Treatment of Gastrointestinal Fistulas by Endoscopic Injection of tSVFem		
Phase	n.a.	Sponsor	Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma
IT Center(s)	Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma		
Other countries	none		
Summary	The aim of this study is to exploit the regenerative-tissue capacities of autologous emulsified adipose tissue-derived stromal vascular fraction (tSVFem, widely used in other medical fields - like plastic surgery -for different purposes) harvested and delivered locally by endoscopy to close the GI fistula. The proposed technique for the treatment of GI fistulas with tSVFem requires a minimal, inexpensive, easily reproducible mechanical manipulation of autologous adipose tissue without necessity of any enzymatic digestion or cell expansion.		

ClinicalTrials.gov ID	NCT04075825	EudraCT ID	2019-000333-39
Drug	Darvadstrocel		
Title	Long-term Follow-up Study With Darvadstrocel in the Treatment of Complex Perianal Fistula		
Phase	3	Sponsor	Takeda
IT Center(s)	AOU Policlinico di Modena; Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma		
Other countries	USA, Belgium, Czech Republic, France, Hungary, Israel, Poland, Spain		
Summary	The main aim is to follow-up on long term side effect and symptom improvement of Darvadstrocel in the treatment of complex perianal fistula in adults. Participants will not receive any drug in this study.		

PROMOS

ClinicalTrials.gov ID	NCT03279081	EudraCT ID	2017-000725-12
Drug	Cx601 eASCs 120 million cells		
Title	Study to Assess Efficacy and Safety of Cx601, Adult Allogeneic Expanded Adipose-derived Stem Cells (eASC) for the Treatment of Complex Perianal Fistula(s) in Participants With Crohn's Disease (CD)		
Phase	3	Sponsor	Tigenix SAU
IT Center(s)	OU Policlinico Sant'Orsola Malpighi, Bologna; AOU Policlinico di Modena; Seconda Università degli Studi di Napoli; AO Palermo; Università degli Studi di Pisa; Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma; AO San Camillo Forlanini, Roma; Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; Policlinico Universitario Gemelli, Roma; AOU Santa Maria della Misericordia, Udine; AOUI Verona; Ospedale Santissima Annunziata Cento (FE); Istituto Clinico Humanitas IRCSS, Milano		
Other countries	USA, Belgium, Canada, Czech Republic, Denmark, France, Germany, Hungary, Israel, Poland, Puerto Rico, Spain, Sweden, UK		
Summary	The purpose of this study is to evaluate the combined remission of complex perianal fistulas, defined as the clinical assessment at Week 24 of closure of all treated external openings that were draining at baseline despite gentle finger compression, and absence of collections greater than (>) 2 centimeter (cm) (in at least 2 dimensions) confirmed by blinded central magnetic resonance imaging (MRI) assessment at Week 24.		

ClinicalTrials.gov ID	NCT00616135	EudraCT ID	n.a.
Drug	(Adipose-derived regenerative cells) ADRC-enhanced autologous fat transplant		
Title	Study of Autologous Fat Enhanced w/ Regenerative Cells Transplanted to Reconstruct Breast Deformities After Lumpectomy		
Phase	4	Sponsor	Cytori Therapeutics
IT Center(s)	Università di Firenze		
Other countries	Belgium, Spain, UK		
Summary	A post-marketing study evaluating the transplantation of autologous fat augmented with Adipose Derived Regenerative Cells (ADRCs), in patients with functional and cosmetic breast deformities post segmental mastectomy or quadrantectomy (lumpectomy).		

ClinicalTrials.gov ID	NCT04223622	EudraCT ID	n.a.
Drug	ASC secretome		
Title	Effects of ASC Secretome on Human Osteochondral Explants		
Phase	n.a.	Sponsor	I.R.C.C.S Ospedale Galeazzi-Sant'Ambrogio
IT Center(s)	I.R.C.C.S Ospedale Galeazzi-Sant'Ambrogio, Milano		
Other countries	none		
Summary	Since the need of finding effective disease-modifying anti-osteoarthritis (OA) treatments is still unmet, with this study the investigators aim to gather further evidences of the therapeutic potential of Mesenchymal Stem/stromal Cell (MSC) secretome in order to pave the way to its future use as a cell-free biological product. In detail, the investigators predict to validate the		

PROMOS

	promising results obtained in vitro, ex vivo on osteochondral explants, an OA model more representative of the physiological situation.
--	---

ClinicalTrials.gov ID	NCT03158727	EudraCT ID	2015-002994-39
Drug	Cx611 (eASC)		
Title	Cx611-0204 SEPCELL Study		
Phase	1-2	Sponsor	Tigenix S.A.U.
IT Center(s)	Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma		
Other countries	Belgium, France, Lithuania, Norway, Spain		
Summary	The purpose of this randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase Ib/Ila study is to assess the safety, tolerability and efficacy of eASCs (Cx611) administered intravenously as adjunctive therapy, therefore in addition to standard of care (SoC) therapy, to patients with severe community-acquired bacterial pneumonia (sCABP). The completion of this study will contribute to the basic knowledge on stem cells and their mode-of-action, and has a large translational character, i.e. to document the safety and explore the efficacy of Cx611 in patients with sCABP.		

ClinicalTrials.gov ID	NCT03406988	EudraCT ID	n.a.
Drug	Autologous Adipose Tissue (AT)		
Title	Regional Grafting of Autologous Adipose Tissue in the Treatment of Systemic Sclerosis Digital Ulcers : a Prospective Randomized Controlled Study		
Phase/Study Status	n.a./Recruiting	Sponsor	ASST Gaetano Pini-CTO
IT Center(s)	ASST Gaetano Pini-CTO, Milano		
Other countries	none		
Summary	A randomized controlled trial will be performed to confirm preliminary uncontrolled data indicating that regional adipose tissue grafting is effective in inducing digital ulcer healing in patients with systemic sclerosis. Systemic Sclerosis patients with digital ulcers will be randomized to be blindly treated with adipose tissue implantation or a sham procedure. Adipose tissue grafting will consist of injection at the base of the finger with digital ulcer of 0.5-1 ml of adipose tissue after centrifugation of fat aspirate. Sham procedure will consist of false liposuction and local injection of saline solution. The primary end-point will be to compare the cumulative prevalence of healed digital ulcers in the two groups within the following 8 weeks.		
Description	Systemic sclerosis (SSc) is an autoimmune disease characterized by a multifactorial pathological process where a central role is played by the progressive loss of the microvascular bed, with the consequent fibrotic changes in the involved organs and tissues. The most advanced stages of capillary loss may induce the formation of digital ulcers (DUs) on the fingertips. The healing of DUs is often a lengthy process requiring accurate and intensive topical and systemic treatment. Nevertheless, in a significant number of cases this therapeutic approach is ineffective and distal necrosis with subsequent tissue loss or phalangeal amputation may eventually occur.		

PROMOS

	In a recent open pilot study performed by Del Papa et al., it has been demonstrated that autologous adipose tissue grafting (AT-G), which is known to contain both adipose-derived stem cells and a stromal/vascular fraction, was effective in inducing prompt healing of long lasting DUs localized in the fingertips of a small number of patients with SSc. The DU healing was accompanied by the rapid disappearance of local ischemic pain and evidence of a partial restoration of the capillary bed in the digits when assessed by nailfold videocapillaroscopy (NVC). With the purpose of confirming these preliminary results, the investigators have designed a monocentric randomized controlled study. In accordance with the study protocol, patients with a typical SSc-related DU on the fingertip will be randomized to undergo a regional AT-G with autologous fat as active therapy or a 'sham' procedure (SP) - that simulates the active treatment - as placebo treatment. All of the patients with SSc enrolled in both arms will be blind regarding the treatment received. Furthermore, during the study period all of the enrolled patients will receive the same systemic vasoactive and topical therapy.
Interventional model	Candidate SSc patients will have only one active DU of at least 6 mm in diameter, lasting for at least 6 weeks, despite conventional vascular therapy. Patients with severe visceral manifestations, diabetes and treated with immune-suppressors and endothelin inhibitors will be excluded. Active therapy: implantation of 0.5-1 ml of autologous AT at the base of the finger with DU. Autologous AT will be obtained by liposuction from abdominal fat. SP will be blindly performed in the control group to simulate the AT-G. A false liposuction will be performed followed by the injection of 0.5-1 ml of 0.9% saline solution at the base of the affected finger. Basal therapy: weekly iloprost infusion (0.5-2 ng/Kg/min), and calcium-channel blockers (oral nifedipine 20 mg daily) will be continued during the entire observation time in all of the patients recruited in both arms of the study. The administration of analgesics to alleviate the DU-related pain will be also allowed for each patient.
Inclusion criteria	M/F, 18 to 70 Years • Patients candidate for enrollment in the study have to meet the 2013 classification criteria of the American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism for SSc; • Patients may have either the limited cutaneous or the diffuse cutaneous variants of SSc; • All of the candidate patients must have only one active DU (cardinal ulcer), lasting for at least 6 weeks prior to enrolment time and showing no tendency to heal despite intravenous iloprost (0.5-2 ng/Kg/min), the oral administration of calcium-channel blockers (nifedipine) and local medication with surgical removal of necrotic tissue.
Primary outcomes	Digital Ulcer healing. Prevalence of DU healing in the arm treated with autologous fat grafting in comparison with the prevalence of healing in the placebo group. 8 weeks after either autologous fat grafting or sham procedure.
Secondary outcomes	• Pain evaluation by Visual Analogue Scale (VAS) • Neovascularization evaluation

ClinicalTrials.gov ID	NCT03276312	EudraCT ID	n.a.
Drug	Device: Lipogems		
Title	Local Inoculation of Autologous Micro-fragmented Adipose Tissue in the Treatment of Minor Amputations of Diabetic Foot : A Randomized Controlled Trial		
Phase/Study Status	n.a./Recruiting	Sponsor	University of Modena and Reggio Emilia

PROMOS

IT Center(s)	University of Modena and Reggio Emilia
Other countries	none
Summary	This is a randomized controlled monocentric study on 114 diabetic patients with the aim of evaluating the efficacy of the lipofilling with Lipogems® system in diabetic patients that are candidates for a minor amputation in the foot. In particular, it will be evaluated whether the lipofilling will be able to shorten the healing times and to reduce the number of major amputations, with consequent positive impact on the quality of life. Patients will be randomized to the treatment group with Lipogems® (local injection of autologous micro-fractured adipose tissue) or to the control group, thus, treatment according to standard clinical practice.
Description	Primary objective of this study is the evaluation of the time of the healing of the lesions resulting from minor amputations (digital or forefoot) treated with Lipogems® technique. Secondary objectives are: 1) assessment of the safety of the lipofilling; 2) evaluation of the intensity of pain (VAS); 3) assessment of the skin tropism; 4) calculation of the relapse rate (defined as the occurrence of local infections, dehiscence and suffering of skin flaps that lead to a revision of the amputation stump or amputation at a higher level); 5) evaluation of the time of hospitalization and quality of life (QoL).
Interventional model	Routine clinical practice - Local injection of autologous micro-fragmented adipose tissue - Lipogems® is a system that, starting from minimum quantities of autologous lipoaspirate, provides, with a minimal manipulation, a micro-fragmented and non-expanded adipose tissue product. No Intervention: Control
Inclusion criteria	M/F, 18 to 70 Years • Patients with diabetes (diabetes mellitus type 1 and type 2). • Presence of irreversible gangrene digital or localized at forefoot (with X-ray of the foot negative or positive for osteolytic lesions at phalanges and/or metatarsus). • Patients with vascular problems absent or resolved (evaluated with Eco Color Doppler and ABI (Ankle Brachial Index, that calculates the ratio of the systolic pressure measured at the ankle and the systolic pressure in the arm, both measured in supine position using wave continue Doppler. If assessable, it has to be greater than/equal to 0.7) and pressure index finger/arm TBI (Toe Brachial Index, if assessable, it has to be greater than/equal to 0.6) and/or by the determination of the transcutaneous oxygen pressure (TcPO2 that needs to be equal to or greater than 30mmHg).
Primary outcomes	Healing time after the minor amputation intended as the complete healing of the amputation stump. Time frame 6 months.
Secondary outcomes	• Pain evaluation by Visual Analogue Scale (VAS) • Safety (Adverse events) • Incidence of relapse • Total time of hospitalization • Total time of immobility • Quality of Life using the Short Form 36 (SF-36) questionnaire