

Thomas F. Lüscher, Roberto Corti

^a HerzkreislaufZentrum, Klinik für Kardiologie, UniversitätsSpital Zürich

^b Kardiovaskuläre Forschung, Institut für Physiologie, Universität Zürich

Stammzelltherapie in der Kardiologie: der ersehnte Jungbrunnen oder falsche Hoffnung?

«Das Versprechen auf Unsterblichkeit genügt, um eine Religion auf die Beine zu stellen.» Elias Canetti

Der Traum von der Unsterblichkeit hat das Denken der Menschen von Anbeginn beherrscht. Der durch Krankheit und Alter bedingte Verfall, die zunehmende Funktionseinschränkung der Organe wird zwar als Schicksal hingenommen, dennoch versuchte man im Jungbrunnen, den Lucas Cranach der Ältere (Abb. 1) und andere Künstler über Jahrhunderte beschrieben und darstellten, Hoffnung zu finden. Die Medizin hat seit der Renaissance und der Aufklärung vieles geleistet, um Krankheit und Tod von uns abzuwenden. Die Lebenserwartung ist in den letzten Jahrhunderten beeindruckend gestiegen und beträgt heute in den westlichen Ländern für Männer gegen 80 und für Frauen sogar über 80 Jahre. Dennoch sind die Wirkungen auch der modernen Medizin in vielen Bereichen beschränkt.



Abbildung 1

«Der Jungbrunnen» ist der Titel eines Gemäldes von Lucas Cranach dem Älteren von 1546. Das Bild stellt ein Bad dar, in dem von der einen Seite gealterte Frauen ins Wasser steigen, das sie auf der anderen Seite verjüngt verlassen [Lukas Cranach d. Ältere, «Der Jungbrunnen», Öl auf Holz, Gemäldegalerie Berlin].

Gewiss, dank der modernen Chirurgie können heute auch schwerste Unfälle überlebt werden, die Seuchen der Vergangenheit sind durch Antibiotika heilbar geworden; die Erkrankungen allerdings, die uns heute plagen, die chronischen Leiden wie Atherosklerose, Rheuma, Osteoporose und Alzheimer lassen sich bestenfalls behandeln, aber nie heilen.

Die Herzinsuffizienz hat in den letzten Jahren an Bedeutung stark zugenommen. Dies ist auf mehrere Faktoren zurückzuführen: So zeigt sich darin die Überalterung der Gesellschaft, die sinkende Sterblichkeit bei Myokardinfarkten (was zu einem immer zahlreicheren Überleben von Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion führt) und schliesslich auch die Hypertoniebehandlung, welche zwar Hirnschläge deutlich vermindert hat, aufgrund der eher mässigen als guten Blutdruckeinstellung bei vielen Patienten über die Jahre aber eine Funktionseinschränkung des linken Ventrikels bewirkt. Obschon uns zur Behandlung dieser Erkrankung zahlreiche Mittel zur Verfügung stehen, insbesondere die ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten, die Beta-blocker und Aldosteron-Antagonisten, bleibt die Mortalität bei Herzschwäche weiterhin hoch. Die Herztransplantation hat uns vor Augen geführt, dass letztlich nur der Ersatz des Organs eine wirksame Behandlung darstellt. So sind Patienten nach einer erfolgreichen Herztransplantation in der Regel wieder vollumfänglich leistungsfähig und verfügen über eine normale linksventrikuläre Funktion, ein Therapieziel, von dem die medikamentöse Behandlung nur träumen kann. Dennoch hat sich die Herztransplantation nicht im er-

Korrespondenz:
Prof. T. F. Lüscher
Direktor, Klinik für Kardiologie
HerzkreislaufZentrum
UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
E-Mail: cardiottf@gmx.ch

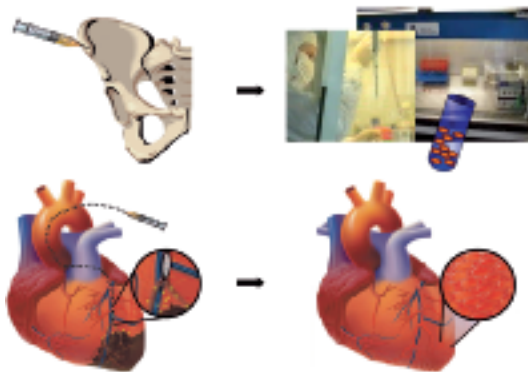
Abbildung 2

Aus dem Knochenmark stammende autologe Stammzelle eines Patienten.



Abbildung 3

Technik der intrakoronären Injektion von Stammzellen bei kardialen Patienten.



wünschten Umfange durchgesetzt, zum einen, weil sie aufwendig, teuer und mit vielen Nebenwirkungen behaftet ist, zum anderen, auch weil die Organspendefreudigkeit unserer Bevölkerung sich deutlich unter den Erwartungen hält.

Die regenerative Medizin versucht von der Herztransplantation zu lernen und eine Erneuerung des kranken Organs Wirklichkeit werden zu lassen – die Idee des Jungbrunnens lebt. Die Frischzelltherapie mit Gewebe anderer Spezies wie sie 1931 der Genfer Arzt und Sanatoriumsdirektor Paul Niehans (1882–1971) entwickelte, war ein erster, wenn auch naiver Ansatz in diesem Bereich und ist denn auch kläglich gescheitert. Mit der Entdeckung von Stammzellen in unserem Körper allerdings hat sich die Möglichkeit einer Zelltherapie für verschiedene Erkrankungen eröffnet. In der Onkologie ist die Behandlung der Leukämie mit autologer Knochenmarkstransplantation heute zu einer Standardmethode mit beeindruckendem Erfolg geworden. Warum also nicht ein neues Herz oder eine neue Niere aus den eigenen Stammzellen?

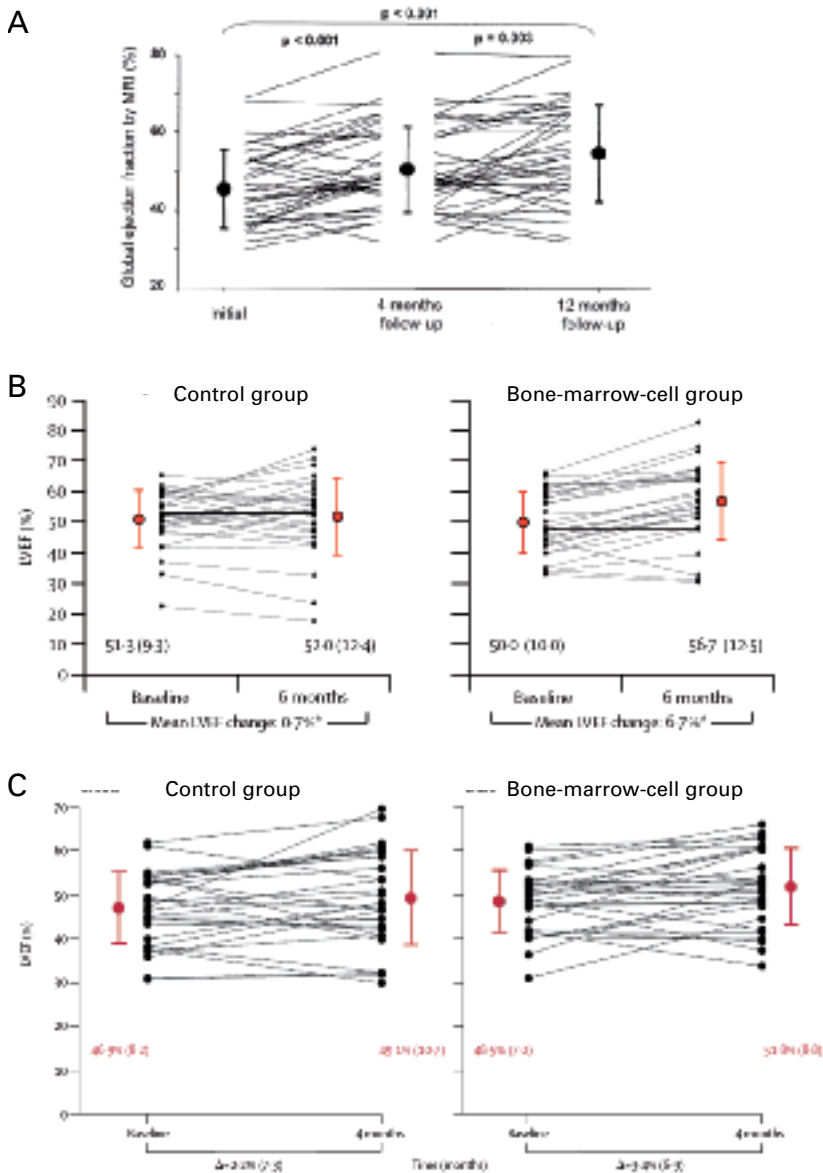
In der Kardiologie wurden für die Behandlung der linksventrikulären Dysfunktion nach Herzinfarkt oder aufgrund anderer Erkrankungen zwei Ansätze verwendet:

- Behandlung mit autologen Stammzellen aus dem Knochenmark oder dem zirkulierenden Blut (Abb. 2).
- Verwendung von im Gewebe residierenden Stammzellen, welche aus Biopsien des Muskelgewebes gewonnen und gezüchtet werden.

Die Verwendung embryonaler Stammzellen, welche möglicherweise das grösste Potenzial in diesem Zusammenhang bieten, ist aus technischen und ethischen Gründen zurzeit ausserhalb der Diskussion.

Vor allem die Gruppe um Philipp Menasché, Paris, hat versucht, durch Gewinnung von pluripotenten Zellen, welche sich im quergestreiften Muskel, auch des Menschen, finden, Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion zu behandeln. Dabei wurden diese Zellen durch eine Muskelbiopsie, meist im Oberschenkel, entnommen und in Speziallabors isoliert und anschliessend kultiviert. Die so gewonnenen Zellen wurden in der Folge während einer offenen Herzoperation in die Gebiete des Myokards injiziert, welche aufgrund narbiger oder anderer Veränderungen die ausgeprägteste Einschränkung der Kontraktilität zeigten. Erste Fallbeschreibungen und kleinere unkontrollierte Serien berichteten über zum Teil beeindruckende Erfolge. Allerdings wurden diese Ergebnisse nicht nur wegen der fehlenden Kontrollgruppe, sondern auch der Tatsache, dass meist gleichzeitig auch Bypässe angelegt wurden, mit Vorsicht aufgenommen. Die jüngste MAGIC-Studie hat mit diesem Ansatz über 200 Patienten rekrutiert und wurde vor kurzem abgebrochen. Inoffizielle Informationen weisen darauf hin, dass keine klinisch signifikante Wirkung nachgewiesen werden konnte, ja bei einigen Patienten sogar Rhythmusstörungen auftraten (über welche schon früher berichtet wurde). Aufgrund dieser Ergebnisse dürfte dieser Ansatz wohl in Zukunft nicht zu einem viel versprechenden klinisch tauglichen Verfahren bei Patienten mit Herzinsuffizienz führen.

Der zweite Ansatz geht davon aus, dass durch eine Infusion von autologen Stammzellen aus dem Knochenmark oder dem zirkulierenden Blut die Durchblutung und/oder linksventrikuläre Funktion bei Patienten nach einem Herzinfarkt verbessert werden könnte. Als erster hat Bodo E. Strauer in Düsseldorf

**Abbildung 4**

Ergebnisse der bisherigen publizierten Studien zur Wirkung von autologen Stammzellen bei Patienten nach Herzinfarkt: (A) TOPCARE-AMI; (B) BOOST [A und B aus: Schachinger V, Assmus B, Britten MB, Honold J, Lehmann R, Teupe C, et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction: final one-year results of the TOPCARE-AMI Trial. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1690–9. Abdruck mit freundlicher Genehmigung der American College of Cardiology Foundation, Philadelphia, USA.]; (C) Leuven-Studie [aus: Janssens S, Dubois C, Bogaert J, Theunissen K, Deroose C, Desmet W, et al. Autologous bone marrow-derived stem-cell transfer in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:113–21. Abdruck mit freundlicher Genehmigung der Elsevier Publishing Group, Philadelphia, USA.]

bei einer unkontrollierten Serie von 10 Patienten intrakoronar solche Zellen infundiert (Abb. 2) und aufgrund angiographischer Daten und einzelner PET-Untersuchungen nahe gelegt, dass damit die Durchblutung und Funktion des linken Ventrikels verbessert würde [1]. Die Gruppe um Andreas M. Zeiher aus Frankfurt konnte diese Beobachtungen bestätigen (TOPCARE-AMI-Studie) [2] und berichtete über eine etwa 5prozentige Verbes-

serung der linksventrikulären Auswurffraktion (Abb. 4A). Allerdings wurde auch in dieser Untersuchung keine Randomisierung vorgenommen, vielmehr die Wirkungen einer Stammzellinfusion mit einer historischen Kontrollgruppe verglichen, was die Interpretation dieser Ergebnisse sicher beschränkte. Die erste, nicht blind randomisierte Studie (BOOST aus Hannover) untersuchte 60 Patienten nach einem Herzinfarkt. Dabei wurden 30 Patienten mit aus ihrem Knochenmark gewonnenen Stammzellen behandelt und 30 konventionell behandelte Patienten dienten als Kontrolle. Wiederum liess sich im Vergleich zur Kontrollgruppe eine rund 6prozentige Verbesserung der linksventrikulären Auswurffraktion [3] und der diastolischen Funktion [4] nachweisen. Die soeben veröffentlichten 18-Monate-Ergebnisse zeigten allerdings keinen Unterschied mehr zwischen den zwei Behandlungsgruppen (Verbesserung der linksventrikulären Auswurffraktion von 5,9% nach Stammzellen und 3,1% in der Kontrollgruppe) [5]. Auch zeigten die MRI-Befunde keine Zunahme der linksventrikulären Masse. Die bisher grösste randomisierte Studie, die sog. REPAIR-AMI-Studie, welche in Frankfurt koordiniert zusammen mit Zürich und verschiedenen deutschen Zentren durchgeführt wurde, zeigte 6 Monate nach Infusion von Stammzellen in die «infarct related artery» wiederum eine statistisch signifikante Erhöhung der linksventrikulären Auswurffraktion von etwa 4% ([8]; Abb. 4). Interessanterweise war die Verbesserung der linksventrikulären Auswurffraktion besonders deutlich (8%) bei Patienten, welche sieben und mehr Tage nach dem Infarkt die Zellen erhalten hatten, während die Wirkung bei denjenigen Patienten, bei welchen die Zellen am ersten oder zweiten Tag infundiert worden waren, nicht signifikant blieb. Dies hat die Autoren veranlasst, diese Ergebnisse dahingehend zu interpretieren, dass unmittelbar nach dem Infarkt aufgrund des Reperfusionsschadens ein für die Stammzellen ungünstiges Milieu vorherrscht, welche ihre Wirkung vermindert oder sogar ihr Absterben veranlasst. Interessanterweise liess sich weiter nachweisen, dass die Verstärkung der linksventrikulären Auswurffraktion am ausgeprägtesten war und umgekehrt bei nur leicht verminderter Auswurffraktion nicht signifikant blieb. Diese Ergebnisse der deutsch-schweizerischen REPAIR-AMI-Studie wurden allerdings durch zwei weitere Untersuchungen aus Belgien und Skandinavien in Frage gestellt. An der Universität Leuven

wurden ebenfalls 67 Patienten nach Infarkt doppel-blind randomisiert mit Stammzellen (n = 33) oder Plazebo (n = 34) innerhalb von 24 Stunden behandelt [6]; in dieser Studie konnte insgesamt trotz Verwendung der sensitiven MRI-Technik im Gegensatz zu den früheren Studien keine Verbesserung der linksventrikulären Funktion beobachtet werden. Allerdings fand sich eine Verbesserung der Mikrozirkulation und der regionalen Funktion im Infarktgebiet. An dieser Studie wurde nicht nur die recht frühe Gabe der Stammzellen nach dem akuten Ereignis, sondern auch die geringe Zahl verabreichter Zellen kritisiert und für das negative Ergebnis verantwortlich gemacht.

Die norwegische ASTAMI-Studie untersuchte 101 Patienten mit akutem Vorderwand-STEMI. Dabei wurden 5–8 Tage nach koronarer Revaskularisation 52 Patienten mit aus Knochenmark gewonnenen Stammzellen behandelt. Die übrigen 49 Patienten dienten als Kontrollgruppe. Das Studien-Design war somit nicht doppelblind randomisiert. Die linksventrikuläre Auswurfleistung nahm nach 6 Monaten in beide Gruppen gleich zu [9].

Wie vor Jahren mit der Gen-Therapie zeichnet sich auch mit in der Stammzelltherapie nach ersten ermutigenden Ergebnissen die Gefahr einer vorzeitigen Entmutigung und Enttäuschung ab. In der Tat ist es aufgrund des oben Ausgeführten immer noch schwierig abzuschätzen, ob wirklich eine klinisch nachweisbare und für den Verlauf der Erkrankung nützliche Wirkung vorliegt. Zweifelsohne wäre eine 5–10prozentige Verbesserung der Funktion der linken Herzkammer – wie sie etwa bei Herzinsuffizienz mit dem Betablocker Carvedilol oder gewissen Patienten nach Implantation eines biventrikulären Schrittmachers zu beobachten ist – klinisch und prognostisch relevant. Neben den grundsätzlichen Fragen der Wirksamkeit insgesamt und der richtigen Anzahl Zellen (Dosis) ist weiter auch zu untersuchen, ob – ähnlich wie beim biventrikulären Schrittmacher – nur gewisse Subgruppen von Patienten von dieser neuen Zelltherapie profitieren könnten. Vielleicht sind es diejenigen Patienten mit besonders schlechter Funktion nach Infarkt oder gar die-

jenigen mit nicht-transmuralem Narben, bei welchen die infundierten Zellen auch wirklich ins Gebiet der Schädigung gelangen können. Es ist nun entscheidend, diese Fragen zu beantworten und gleichzeitig auch in experimentellen Untersuchungen mehr über diese neue Therapie zu lernen. Sicher aber sollte verhindert werden, dass nun aus pekuniären oder Prestige-Gründen ausserhalb wissenschaftlich und ethisch hochstehenden Protokollen diese neue Behandlung Patienten als neue Hoffnung angeboten wird. Sind die Stammzellen in der Kardiologie der erhoffte Jungbrunnen oder eine falsche Hoffnung? Eine berechnete Hoffnung gewiss, doch als solche noch keineswegs eine etablierte Behandlung für den Alltag.

Literatur

- 1 Strauer BE, Brehm M, Zeus T, Kostering M, Hernandez A, Sorg RV, et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation* 2002;106:1913–8.
- 2 Assmus B, Schachinger V, Teupe C, Britten M, Lehmann R, Döbert N, et al. Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation* 2002;106:3009–17.
- 3 Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, Ringes-Lichtenberg S, Lippolt P, Breidenbach C, et al. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial. *Lancet* 2004;364:141–8.
- 4 Schaefer A, Meyer GP, Fuchs M, Klein G, Kaplan M, Wollert KC, et al. Impact of intracoronary bone marrow cell transfer on diastolic function in patients after acute myocardial infarction: results from the BOOST trial. *Eur Heart J* 2006; 27:929–35.
- 5 Meyer GP, Wollert KC, Lotz J, Steffens J, Lippolt P, Fichtner S, et al. Intracoronary bone marrow cell transfer after myocardial infarction: eighteen months' follow-up data from the randomized, controlled BOOST (BOne marrOW transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration) trial. *Circulation* 2006;113:1287–94.
- 6 Janssens S, Dubois C, Bogaert J, Theunissen K, Deroose C, Desmet W, et al. Autologous bone marrow-derived stem-cell transfer in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:113–21.
- 7 Schachinger V, Assmus B, Britten MB, Honold J, Lehmann R, Teupe C, et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction: final one-year results of the TOPCARE-AMI Trial. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1690–9.
- 8 Schachinger V, et al. AHA Scientific Sessions 2005, Nov. 13–16, 2005; Dallas, Texas, USA.
- 9 Lunde K, et al. AHA Scientific Sessions 2005, Nov. 13–16, 2005; Dallas, Texas, USA.