

Zelltherapie - von der Entwicklung zur Routine

RI

Dr. Torsten Tonn

Unter Zelltherapie versteht man den Transfer von autologen oder allogenen, somatischen Zellen zur Heilung von angeborenen oder erworbenen Krankheiten. Hauptindikationsgebiet für die Zelltherapie stellt die Transplantation von blutbildenden, hämatopoetischen Stammzellen (HSZ) im Rahmen der Behandlung von hämatologischen und onkologischen Erkrankungen dar. Adulte Stammzellen können aus Knochenmark oder Nabelschnurblut gewonnen werden. In den letzten Jahren hat es sich jedoch durchgesetzt, die Stammzellen durch Apherese aus dem peripheren Blut des Spenders zu gewinnen. Hierzu müssen die Stammzellen durch Gabe von Wachstumsfaktoren dazu angeregt werden, aus dem Knochenmark in die Blutzirkulation überzutreten. Im Rahmen der Behandlung hämatologisch-onkologischer Erkrankungen dienen Blutstammzellen dazu, das durch Hochdosis-Chemotherapie geschädigte, maligne Knochenmark des Patienten zu ersetzen. Idealerweise werden hierzu Stammzellen eines HLA-identen Spenders verwendet. Steht dieser nicht zur Verfügung, ist auch die autologe Stammzelltransplantation eine Option, wobei die peripheren Blutstammzellen oder das Knochenmark hierbei vor Durchführung der Hochdosis-Chemotherapie gewonnen werden müssen und bis zu ihrer Verwendung in Flüssigstickstoff gelagert werden.

Stammzellen des Knochenmarks werden seit nunmehr 40 Jahren erfolgreich zur Rekonstitution der Blutbildung eingesetzt. Ihre Gewinnung, Präparation und letztlich auch die klinische Anwendung wurden seither stetig weiterentwickelt.

Insbesondere die seit einigen Jahren durch Gabe von Wachstumsfaktoren (Granulozyten – Kolonie-stimulierender Faktor, G-CSF) mögliche Mobilisierung von – sonst im Knochenmark angesiedelten – HSZ in die periphere Blutzirkulation und die Entdeckung, dass sich die Stammzellen des Blutes durch Expression eines speziellen Antigens (CD34) auf ihrer Zelloberfläche identifizieren und anreichern lassen, haben die Stammzelltransplantation massgeblich beeinflusst. Als Resultat stellt die Transplantation mit hämatopoetischen Stammzellen heute ein komplexes, auf die individuellen Gegebenheiten des Patienten und seine Erkrankung abgestimmtes Therapieverfahren dar. Der technische Fortschritt in der Präparation, Isolation und Kultivierung von Stammzellen ermöglicht die Umsetzung von maßgeschneiderten Therapieschemata, die sich die biologischen Eigenschaften der verschiedenen Zellkompartimente des Blutes (HSZ, T-Zellen, NK-Zellen, Granulozyten) zu Nutzen macht. So wird die Stammzelltransplantation häufig durch die Applikation von einzelnen Lymphozytenpopulationen, wie T-Zellen, virusspezifischen T-Zellen oder natürlichen Killerzellen ergänzt, um sich deren biologischer Aktivität gegen entartete oder virusinfizierte Zellen zu bedienen.

Eine dramatische Wandlung zu Gunsten der behandelten Patienten haben auch die Bedingungen erfahren, unter denen die Zellpräparationen für die spezifischen Therapieschemata hergestellt werden. Ein Großteil der Entwicklungen und Erkenntnisse der Zelltherapie sind dem universitären Umfeld zu verdanken, wo Naturwissenschaftler und Ärzte

zugleich an der Entwicklung, Prüfung und Herstellung neuer somatischer Zelltherapeutika beteiligt waren und sind. In vielen Fällen hat ein universitäres Forschungslabor eine Methode, z. B. zur Manipulation von Blutstammzellen, selbst entwickelt und bis zur klinischen Anwendung gebracht. Meist wurden diese Methoden bei Patienten erstmals angewandt, bei denen nur durch experimentelle Methoden Aussicht auf Heilung bestand. Diese Zellpräparationen wurden dann unter den in der Forschung üblichen Bedingungen hergestellt. Das die Zellpräparation durchführende Personal waren oftmals die gleichen wissenschaftlich tätigen Ärzte und Biologen, die schon an der Entwicklung beteiligt waren. Zudem waren die Reagenzien und Medien oftmals nicht für die klinische Anwendung zugelassen.

Nachdem jedoch deutlich wurde, dass die Zelltherapie in Form der gezielten Manipulation von hämatopoetischen Transplantaten eine feste Größe in der heutigen Hochleistungsmedizin darstellt und sich zudem eine Vielzahl neuer Indikationen für adulte Stammzellen auch in der Geweberegeneration abzeichnen, wurde es notwendig, bei der Anwendung von Zellpräparationen die gleichen Standards in Bezug auf Sicherheit und Qualität zu implementieren, wie sie seit Jahren bei der Herstellung von Fertigarzneimitteln vorherrschen. Insbesondere galt es sicherzustellen, dass die Zellprodukte effektiv und sicher sind und dass sie mit einem möglichst geringen Risiko für den Patienten behaftet sind.

Ausgabe 3
2004

hämotherapie



R2

Die Rolle der Transfusionsmedizin bei der Entwicklung von neuen Zelltherapeutika

Ausgabe 3
2004
hämotherapie

Die translatorische Forschung, d. h. die Überführung von Erkenntnissen der Grundlagenforschung in klinisch anwendbare Behandlungsschemata ist ein wichtiger Bestandteil in vielen Bereichen der Medizin. Im speziellen Fall der somatischen Zelltherapie, die in der Regel eine gerichtete, auf einzelne Patienten zugeschnittene Herstellung und Behandlung erforderlich macht, übernehmen transfusionsmedizinische Einheiten oftmals die Rolle des pharmazeutischen Unternehmers, der Herstellungsprozesse an GMP-Normen adaptiert und die Einhaltung der relevanten Richtlinien und Gesetze gewährleistet.

In Deutschland ist – anders als im europäischen Ausland – die Herstellung

und Anwendung von Blut- und Blutprodukten durch das Arzneimittelgesetz (AMG) und das Transfusionsgesetz geregelt. Das Arzneimittelgesetz wurde erst kürzlich überarbeitet, um es an geltendes europäisches Recht anzupassen. In der 12. Novelle des AMG, welche im August dieses Jahres verabschiedet wurde, ist nun klar geregelt, dass auch Zellpräparationen aus Knochenmark und anderen Geweben der Regelung durch das AMG unterliegen. Vor diesem Hintergrund kommt den transfusionsmedizinischen Einheiten eine wichtige Rolle bei der Herstellung von speziellen Zelltherapeutika zu, da sie die vom Gesetzgeber geforderten, besonders qualifizierten Personen des Herstellungs- und Kontrolleiters stellen können, welche vor dem Gesetz für die

ordnungsgemäße und spezifikationsgerechte Herstellung und Prüfung des Präparates verantwortlich zeichnen.

Die Zelltherapie befindet sich derzeit noch an der Grenze zwischen Forschung und bereits etablierten Behandlungsverfahren. Bei den meisten therapeutischen Anwendungen somatischer Zelltherapie handelt es sich nicht um Standardpräparate mit bekanntem therapeutischen Nutzen, wie z. B. Erythrozyten- oder Thrombozytenkonzentraten, sondern es sind Entwicklungen, deren Verträglichkeit und Wirksamkeit erst in klinischen Prüfungen gezeigt werden müssen. Die neue Novelle des AMG sieht auch in Bezug auf die Durchführung von klinischen Studien eine Änderung vor, indem es festlegt, dass alle klinischen Studien, auch jene, welche nicht von einem „industriellen Sponsor“ initiiert und begleitet werden, gemäß den Richtlinien der Guten klinischen Praxis (GCP) und Guten Herstellungspraxis (GMP) durchgeführt werden müssen. Der transfusionsmedizinischen Abteilung kommt hier die wichtige Aufgabe zu, Entwicklungsprozesse von neuen Zelltherapeutika frühzeitig zu begleiten und wissenschaftliche und klinische Arbeitsgruppen bei der Überführung ihrer Technologie in die klinische Anwendung zu unterstützen. Die Forschung und Entwicklung im Bereich der somatischen Zelltherapie ist nicht möglich ohne eine enge Kooperation

Beitrag der Abteilung Zellseparation des Instituts Frankfurt zur interdisziplinären Entwicklung und Herstellung von somatischen Zelltherapeutika

- *Ausbildung und Training von Wissenschaftlern und technischen Assistenten in GMP, GLP und Hygiene*
- *Auswahl, Prüfung und Freigabe von GMP-gerechten Ausgangsstoffen (Medien, Zytokine, Antikörper etc.)*
- *Durchführung von Inspektionen (Zulieferer, Selbstinspektionen)*
- *„Upscaling“ von Labormethoden*
- *Erarbeitung von Standardarbeitsanweisungen (SOP's)*
- *Festlegung der Produktspezifikationen und Auswahl geeigneter Prüfmethode*
- *Bereitstellung der GMP-Infrastruktur und der AMG-verantwortlichen Personen (Herstellungsleiter, Kontrolleiter, „Qualified Person“)*
- *Koordination der Beantragung behördlicher Genehmigungen*

Tabelle I



zwischen Einrichtungen mit Expertise in der GMP-Herstellung und entsprechenden Räumlichkeiten, sowie wissenschaftlichen und klinischen Abteilungen. Hierzu ist zu jedem Zeitpunkt der Prozessentwicklung ein enger Austausch zwischen allen beteiligten Partnern notwendig. Nur so kann si-

chergestellt werden, dass die entwickelte Methode und die verwendeten Reagenzien den Grundsätzen der Guten Herstellungspraxis (GMP) genügen. Idealerweise bilden Transfusionsmediziner und klinisch forschende Ärzte, Naturwissenschaftler und technische Mitarbeiter bereits zu einem

frühen Stadium der Entwicklung ein Team, welches die Prozessentwicklung begleitet und fortwährend für eine Balance zwischen dem potentiellen therapeutischen Nutzen neuer Therapeutika und den Anforderungen in Bezug auf Effizienz und Sicherheit für den Patienten sorgt.

Somatische Zelltherapie im Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie Frankfurt am Main

Der Blutspendedienst Baden-Württemberg - Hessen hat den Entwicklungen in der somatischen Zelltherapie frühzeitig Rechnung getragen und hat mit dem Erweiterungsbau des Instituts Frankfurt eine moderne Reinrauman-

lage zur Prozessierung und Manipulation von speziellen Zellpräparationen verwirklicht, die allen regulatorischen und gesetzlichen Vorgaben entspricht. Gemeinsam mit der schon seit langen Jahren bestehenden Apherese-Einheit,

gewährleistet die Abteilung für Zellseparation die Herstellung von hochmanipulierten Zellpräparationen unter den Bedingungen der „Guten Herstellungspraxis“ (GMP).

Zellapherese

Bei vielen somatischen Zelltherapeutika stellt die Gewinnung von einzelnen Blutkomponenten mittels Zellapherese bereits den ersten Schritt der pharmazeutischen Herstellung dar. Die Aphereseinheit des Instituts ist daher in unmittelbarer räumlicher Nähe zur GMP-Reinraumanlage angesiedelt, was im Falle einer Weiterverarbeitung des gewonnenen Zellpräparates einen reibungslosen Arbeitsablauf gewährleistet. Die Apherese-Einheit versorgt vor allem hämatologisch-onkologische

Einheiten mit zellulären, durch Apherese gewonnenen Blutkomponenten. Hierzu zählen HLA- und HPA-kompatible Thrombozytenhochkonzentrate (THK), autologe und allogene periphere Blutstammzellen (PBSC), Spenderlymphozyten- und Granulozytenpräparate.

Während ein Großteil dieser Präparationen der Versorgung von stammzelltransplantierten Patienten der pädiatrischen Hämato-Onkologie und der

KMT-Einheit der Medizinischen Klinik III des Universitätsklinikums Frankfurt dienen, findet gerade die autologe Stammzelltransplantation inzwischen zunehmend auch in nicht-universitären Kliniken Anwendung, welche ebenfalls durch die Abteilung für Zellseparation versorgt werden. Einen großen Anteil der Präparationen der Apherese-Abteilung hat auch die Herstellung von Stammzellpräparaten von Fremdspendern der gemeinnützigen Knochenmarkspenderdateien. Hier arbeitet die



Baden-Württemberg - Hessen

REGIO-NEWS ++ REGIO-NEWS ++ REGIO-NEWS ++ REGIO-NEWS ++ REGIO-NEWS ++ REGIO-NEWS ++ REGIO-NEWS ++ REGIO-NEWS ++ REGIO-NEWS ++ REGIO-NEWS

Abteilung eng mit der Deutschen Knochenmarkspende-Datei (DKMS) und der Knochenmark-Fremdspenderdatei des DRK-Blutspendedienstes zusammen. Bei einem Teil der über diese

Dateien rekrutierten Fremdspender, übernehmen wir die Gewinnung des gesamten Stammzelltransplantates, inklusive aller begleitender Vor- und Nachuntersuchungen.

Abteilung für Zellapherese im Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Frankfurt am Main.

Abbildung 1 >

Zellseparator zur Gewinnung von Thrombozytenhochkonzentraten.

Über ein kontinuierliches 2-Nadel-Verfahren mit Entnahme- und Retransfusionsleitung wird ein extrakorporaler Kreislauf aufgebaut. Mittels Zentrifugation wird ein Dichtegradient gebildet und die einzelnen Zellfraktionen des Blutes aufgetrennt. Die jeweilige Fraktion (Erythrozyten, Thrombozyten, Granulozyten oder mononukleäre Zellen) können dann selektiv aus der Schicht entfernt und in einen Sammelbeutel überführt werden.



Abteilung für Zellprozessierung, GMP-Reinraum

Wie oben bereits beschrieben, wird die somatische Zelltherapie immer komplexer und vielschichtiger, und so ist in vielen Fällen eine Weiterverarbeitung der durch Apherese, Blutspende oder Knochenmarkpunktion gewonnenen Zellfraktionen notwendig. Da Zellpräparate, anders als viele arzneilich wirksame Lösungen und Suspensionen, nicht sterilisiert werden können, werden höchste Anforderungen an die Verarbeitung und Prüfung dieser speziellen Arzneimittel gestellt, um

eine bakterielle Kontamination während der Herstellung zu vermeiden. So sind alle Prozesse, die mit einer Eröffnung des ansonsten geschlossenen Beutelsystems einhergehen, in Reinräumen der Klasse „A in B“ durchzuführen. Die Reinraumanlage des Institutes für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie in Frankfurt verfügt über insgesamt fünf solcher Reinräume, in denen Zellpräparationen unter kontrollierten Bedingungen durchgeführt werden können. Jeder Raum ist mit einer sterilen

Werkbank, Brutschränken und wassergekühlten Zentrifugen ausgestattet, so dass die gesamte Herstellung eines Präparates innerhalb eines geschlossenen Raumes als Kampagnenbetrieb durchgeführt werden kann. Die Raumqualität in Bezug auf Druckstufen, Feuchtigkeit, Temperatur, aber auch die Einhaltung der Partikelzahlen in den verschiedenen Reinraumklassen, werden rund um die Uhr kontinuierlich überwacht.

Rekombinante Technologien unter GMP-Bedingungen

Die GMP-Anlage des Institutes Frankfurt ist als eine von wenigen Anlagen in Deutschland so konzipiert, dass prin-

zipiell auch gentechnische Arbeiten bis zur Sicherheitsstufe S2 durchgeführt werden können. Diese Arbeiten

können die Generierung von Virusüberstand unter GMP-Bedingungen (retroviral, adenoviral) oder die Trans-



duktion von somatischen Zellen beinhalten. Vor Beginn der gentechnischen Arbeiten muss das jeweilige Projekt jedoch durch die zuständige Gentechnik-Behörde und das Regierungspräsidium genehmigt werden. Die Ausstattung der Anlage erlaubt darüber hinaus die Herstellung von rekombinanten Proteinen unter GMP-Bedingungen. Die Abteilung für Zellseparation des Instituts Frankfurt sieht sich hier als möglicher Partner für universitäre Arbeitsgruppen und biotechnologische Start-Up-Unternehmen, die zunächst eine kleine Charge eines potentiellen rekombinanten Therapeutikums (z. B. monoklonaler Antikörper, rekombinantes Protein) herstellen möchten, um eine klinische Phase I-Studie durchführen zu können.



Abbildung 2 ^

GMP-Anlage der Abteilung Zellseparation des Instituts Frankfurt

Die Herstellung und Verarbeitung von somatischen Zelltherapeutika ist durch das Arzneimittelgesetz (AMG) und Transfusionsgesetz (TFG) gesetzlich geregelt und stellt hohe Anforderungen an die apparativen, räumlichen und personellen Voraussetzungen.



Abbildung 3 ^

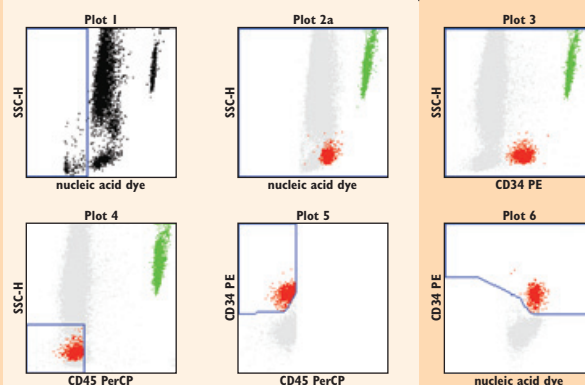
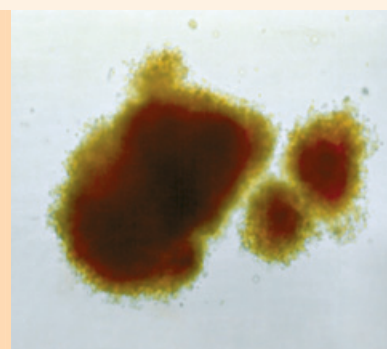
Immunmagnetische Selektion von CD34+ Blutstammzellen

Die Fraktion der CD34-positiven hämatopoetischen Stammzellen macht in einem Stammzellapheresat nur ca. 1% der gewonnenen Lymphozyten aus. Das Apheresepräparat enthält noch einen großen Teil an zytotoxischen T-Zellen. In bestimmten Fällen, z. B. bei der haploidenten Transplantation von Stammzellen in der Pädiatrie (d. h. ein Elternteil spendet Stammzellen für ein erkranktes Kind), ist es notwendig, die T-Lymphozyten aus dem Stammzellpräparat zu entfernen, um die gefürchtete Spender-gegen-Wirt (GvH)-Reaktion zu vermeiden. Dies kann dadurch gewährleistet werden, dass die CD34-positiven Stammzellen mit magnetisierenden Antikörpern beladen werden. Führt man die so präparierten Lymphozyten über eine Magnetsäule (s. Abb. „Clinimacs[®]“), so verbleiben die magnetisierten Stammzellen in der Säule und können als reine Population (> 95% Reinheit) isoliert werden.

Abbildung 4 >

Bestimmung von hämatopoetischen Stammzellen mittels Koloniebildungs-Assay (oben) und durchflusszytometrisch durch Immunphänotypisierung des CD34-Antigens (unten)

Die Ausbildung von erythrozytären, granulozytären oder gemischten (Erythrozyten, Granulozyten und Monozyten) Kolonien aus einer einzelnen Stammzelle verdeutlicht die biologische Integrität der präparierten Stammzellen **in Vitro**. Die Abbildung oben zeigt eine erythrozytäre Kolonie („Burst Forming Unit – Erythrocyte“; BFU-E) einer frühen, aber bereits für die Erythropoese determinierten Stammzelle nach 14-tägiger Kultur. Um den richtigen Zeitpunkt für die Apherese von Blutstammzellen festzulegen, wird der Gehalt an Stammzellen im Blut des Spenders bzw. Patienten regelmäßig untersucht (s. unten). Auch die Bestimmung des Gehalts an Stammzellen im Präparat ist eine wichtige Untersuchung. Stammzellen zeichnen sich durchflusszytometrisch durch eine geringere Größe und Granularität, sowie die Expression des CD34-Antigens aus. Für eine autologe Transplantation benötigt man mindestens 2×10^6 CD34 Zellen, für eine allogene Transplantation 4×10^6 CD34 Zellen pro kg Körpergewicht.



Leistungsspektrum der Abteilung Zellseparation

Präparate

- Autologe und allogene periphere Blutstammzellen (PBSC), auch selektioniert (CD34, AC133 u. weitere), auch kryokonserviert
- Autologes und allogenes Knochenmark, auch Erythrozyten-depletiert, auch kryokonserviert
- Progenitorzellen aus Knochenmark zur Regeneration nach Myokardinfarkt
- Apheresepräparat Spenderlymphozyten
- Granulozytapheresepräparat, bestrahlt
- Thrombozytapheresepräparat, auch bestrahlt, auch HLA- bzw. HPA-gematcht

Therapie

- Ambulante Transfusionen (EK, TK, GFP; inklusive aller gesetzlich geregelter Testungen und Dokumentationen)
- Therapeutische Leukapherese (z. B. bei Leukostase)
- Erythrozytapherese (bei Hämochromatose)
- Therapeutischer Plasmaaustausch (z. B. bei Kryoglobulinämie)

Diagnostik:

- Nachweis von thrombozytären Allo- und Autoantikörpern (MAIPA)*
- Nachweis von granulozytären Allo- und Autoantikörpern (MAIGA)*
- Nachweis von Leukozytenantikörpern (HLA, Crossmatch, Flow-Pra)
- Immunstatus (CD3, CD4, CD8, CD56 und weitere)
- Frequenz virusspezifischer T-Zellen (CMV, HIV)
- Funktionelle Untersuchung der NK-Zellaktivität (Zytotoxizität)
- Aktivierung von natürlichen Killerzellen (NKp30, NKp44, NKp46)
- Bestimmung der inhibitorischen NK-Zellrezeptoren (KIR-Geotypisierung)

* Untersuchungen werden in Kooperation mit dem Institut Mannheim durchgeführt.

Forschung und Entwicklung

Die Abteilung Zellseparation des Instituts Frankfurt forscht aktiv auf dem Gebiet der Entwicklung von neuen somatischen Zelltherapeutika. Hierbei verfolgt die Abteilung Entwicklungen auf dem Gebiet der zellulären Immuntherapie maligner Erkrankungen

und der Optimierung von Verfahrensschritten zur Stammzellaufarbeitung. Neben Projekten die von der Arbeitsgruppe selbst initiiert und weiterentwickelt werden, sind wir auch Partner wissenschaftlicher Arbeitsgruppen und Unternehmen bei der Über-

führung ihrer Entwicklung in die klinische Anwendung.

Stellvertretend für die verschiedenen Projekte der Abteilung Zellseparation des Instituts Frankfurt soll hier ein zukunftsweisendes Projekt vorgestellt

werden, welches sich zur Zeit in der klinischen Erprobung befindet. Bei diesem Behandlungsansatz sollen adulte Stammzellen des Knochenmarks zur Herzgeweberegeneration

nach Myokardinfarkt eingesetzt werden. Das Projekt wird in Kooperation mit der Abteilung für Kardiologie der Medizinischen Klinik IV der Johann Wolfgang Goethe Universitätsklinik

Frankfurt (Ärztl. Direktor: Prof. Dr. Zeiher) unter der Beteiligung führender kardiologischer Abteilungen im gesamten Bundesgebiet durchgeführt.

Stammzellen zur Regeneration von Herzgewebe bei akutem Myokardinfarkt

Während noch vor einigen Jahren das Dogma vorherrschte, dass die Differenzierung von Zellen zu Geweben eine Einbahnstraße darstellt, bei der bereits für einen Gewebetyp differenzierte Vorläuferzellen nur noch zu dem jeweiligen Gewebe ausreifen können, hat sich in den letzten Jahren durch neue Erkenntnisse der Stammzellforschung ein völlig neues Bild ergeben. So verfügen adulte Stammzellen (z.B. aus Knochenmark) offenbar über eine Plastizität, die es ihnen erlaubt, sich auch in nicht-hämato-poetische Gewebe wie Hepatozyten, Nervenzellen, Herzmuskelzellen u. a. auszudifferenzieren und geschädigtes Gewebe zu regenerieren. Hiermit steht der Stammzelltherapie ein sehr viel breiteres Indikationsgebiet offen, als dies bisher der Fall war. Besonders Anlass zur Hoffnung geben erste klinische Daten der Verwendung von Vorläuferzellen des Knochenmarks zur Behandlung des akuten Myokardinfarkts. In ersten klinischen Studien konnten vor allem deutsche Arbeitsgruppen aus Frankfurt, Rostock, Hannover und Düsseldorf zeigen, dass die

Applikation von Knochenmarkstammzellen in die Herzkranzgefäße oder in den Herzmuskel selbst zu einer Verbesserung der Kontraktilität und der damit verbundenen Auswurfleistung des Herzen führt. Als möglicher Effekt wurde eine Differenzierung der applizierten Stammzellen in Herzmuskelzellen- oder Gefäßendothelzellen vermutet. Neuere Daten messen aller-

dings der Freisetzung von Botenstoffen und der Bildung neuer Gefäße eine größere Bedeutung zu. So sind möglicherweise nicht die Knochenmark-Vorläuferzellen selbst für den therapeutischen Effekt verantwortlich, sondern von ihnen sezernierte Botenstoffe, die wiederum auf residuelle Stammzellen wirken, die im Herzmuskel angesiedelt sind (*s. Abbildung 5*).

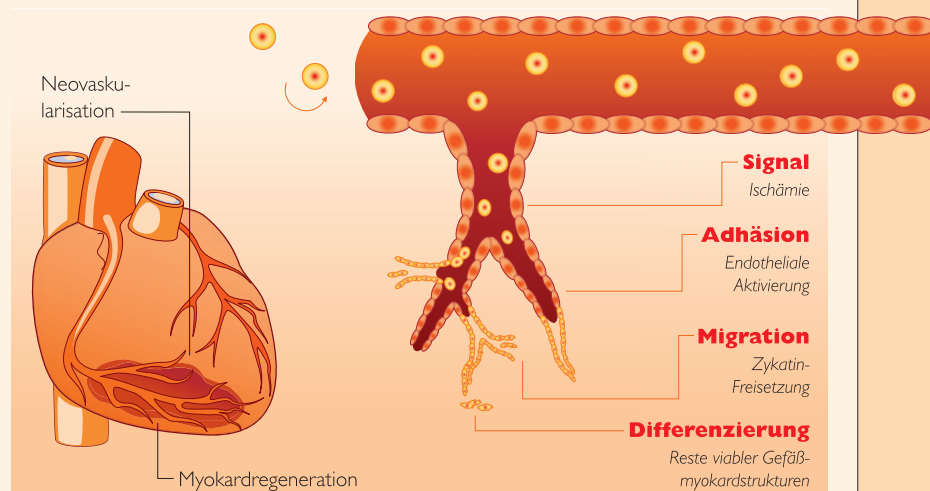


Abbildung 5 ^

„Homing“ von Progenitorzellen nach akutem Myokardinfarkt

Der Selbsterneuerung von Infarktgewebe durch Knochenmarkstammzellen liegen verschiedene Mechanismen zu Grunde. Ausschlaggebend ist ein vom nekrotischen Infarktgewebe ausgehendes Signal, welches Stamm- und Vorläuferzellen dazu veranlasst, sich an die lokale Gefäßendothelwand anzuhängen (Adhäsion) und in das nekrotische Gewebe einzuwandern (Migration). Während eine Transdifferenzierung der applizierten Stammzellen in Herzmuskel- und Gefäßendothelzellen ein möglicher Wirkmechanismus sein können, wird dem parakrinen Effekt durch die Freisetzung verschiedener Botenstoffe derzeit eine wichtige Rolle bei der Geweberegeneration beigegeben. (Graphik: PD Dr. Volker Schächinger, Universitätsklinikum Frankfurt am Main).



Nachdem die ersten klinischen Daten sehr vielversprechend sind besteht nun die Notwendigkeit im Rahmen von größeren, randomisierten Multizenter-Studien den therapeutischen Nutzen der Stammzelltherapie bei Herzinfarkt eindeutig zu zeigen.

Die Abteilung für Kardiologie des Universitätsklinikums Frankfurt am Main,

die unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Andreas Zeiher und Frau Prof. Dr. Stefanie Dimmeler wesentlichen Anteil an dem heutigen Kenntnisstand der Regeneration von Herzgewebe durch Knochenmarkstammzellen hat, konnte die weltweit erste randomisierte multizenter Studie zur Verwendung von Stammzellen bei Herzinfarkt initiieren (REPAIR-AMI).

Der Studie, die von Herrn Prof. Dr. Zeiher und Herrn PD Dr. Schächinger koordiniert wird (Kontakt: PD Dr. Schächinger: 069-6301-7387 [schaechinger@em.uni-frankfurt.de]), haben sich mittlerweile mehr als 17 führende kardiologische Kliniken in Deutschland angeschlossen. Die Studie soll bereits innerhalb der nächsten 6 Monate abgeschlossen werden. Insgesamt ist vorgesehen 200 Patienten mit akutem Myokardinfarkt mit autologen Knochenmarkvorläuferzellen zu behandeln. Die Studie findet international großes Interesse und die Ergebnisse dieser kontrollierten, randomisierten Studie werden mit Spannung erwartet. Obwohl die Ergebnisse dieser Studie für die zukünftige Behandlung von Patienten mit Herzinfarkt wegweisend sein können, findet die Studie ohne wesentliche Beteiligung der Pharmaindustrie statt und wird von den beteiligten akademischen Partnern selbst getragen.

Dies verdeutlicht was eine Kooperation verschiedener akademischer Fachdisziplinen zu leisten vermag. Die Abteilung Zellseparation des Instituts Frankfurt deckt bei dieser Studie alle

Aspekte der GMP-gerechten Herstellung ab und hat die regulatorischen Formalitäten übernommen. Als zentrales „Zellprozessierungs-Labor“ hat die Abteilung Zellseparation die Herstellung der Zellpräparate für alle beteiligten Zentren übernommen. Bei der Herstellung der Knochenmarkpräparationen ist somit eine hohe Professionalität gewährleistet. Qualitätsunterschiede in der Präparation zwischen verschiedenen Zentren können somit ausgeschlossen werden.

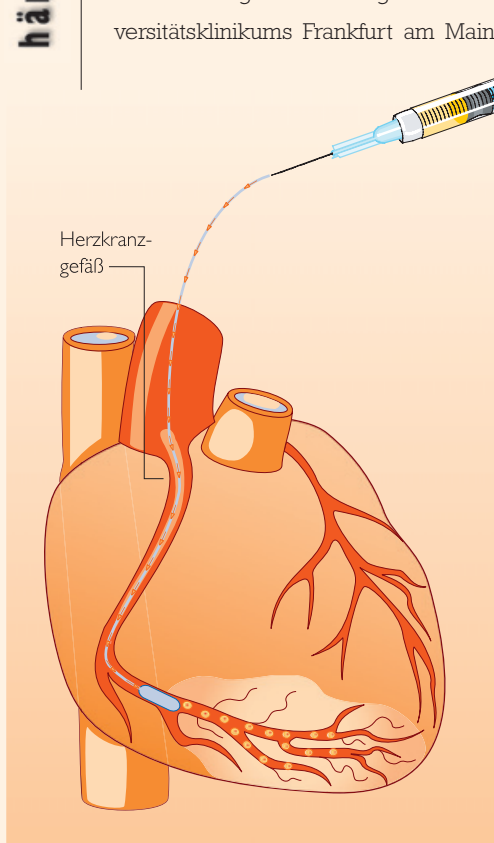


Abbildung 6

Lokale Applikation von Knochenmarkstammzellen

Die aus dem Knochenmark isolierten Stamm- und Vorläuferzellen werden über einen Katheter unmittelbar in das betroffene Herzkranzgefäß injiziert. Um den Stammzellen eine möglichst gute Chance zur Anheftung an das Gefäßendothel und spätere Migration durch die Gefäßwand in das Herzgewebe zu ermöglichen, wird der Blutfluss in dem Gefäß für einen kurzen Zeitraum durch den Katheterballon unterbrochen.

(Graphik: PD Dr. Volker Schächinger, Uniklinikum Frankfurt am Main).

Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie

DRK Blutspendedienst
Baden-Württemberg - Hessen
Universitätsklinikum Frankfurt am Main
Sandhofstr. 1, D-60528 Frankfurt am Main
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Erhard Seifried

Abteilung für Zellseparation:

Dr. med. Torsten Tonn
(Abteilungsleiter, Herstellungsleiter)
Tel.: 069-6782-228
Fax: 069-6782-259
e-mail: ttonn@bsdhessen.de

Zellpherese:

Dr. med. Heike Bialleck (Leitung)
Tel.: 069-6782-255
Dr. med. Barbara Bomke
Tel.: 069-6782-197
Aphereseschwestern
Tel.: 069-6782-199

Zellprozessierung/GMP-Reinraum:

Dipl. Ing. biotech. Nicola Krzossok,
Tel.: 069-6782-4908
Nadine Sorg
Tel.: 069-6782-4908

Qualitätskontrolle/Durchflusszytometrie/ Kryokonservierung:

Silke Rathmann
Tel.: 069-6782-198
Gabi Spamer
Tel.: 069-6782-198