



# Stammzellen nach Myokardinfarkt – was ist gesichert ?!

4

Priv. Doz. Dr. med. Torsten Tonn<sup>1</sup>  
Prof. Dr. med. Volker Schächinger<sup>2</sup>  
Dr. med. Birgit Assmus<sup>2</sup>  
Prof. Dr. med. Erhard Seifried<sup>1</sup>  
Prof. Dr. rer. nat. Stefanie Dimmeler<sup>2</sup>  
Prof. Dr. med. Andreas M. Zeiher<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen

<sup>2</sup> Med. Klinik III/Kardiologie  
Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

## Zusammenfassung

Experimentelle Studien zeigen, dass adulte Stammzellen aus dem peripheren Blut oder dem Knochenmark zur Reparatur von ischämisch geschädigten Organen beitragen können. Diese Erkenntnisse eröffnen neue Optionen einer bislang nicht für möglich gehaltenen funktionellen Restitution der Myokardfunktion für Patienten nach einem Myokardinfarkt.

Initiale klinische Untersuchungen haben die Sicherheit und Machbarkeit einer intrakoronaren Infusion von Progenitorzellen in das Infarktgefäß bereits nachgewiesen. Aktuelle randomisierte, kontrollierte Studien differieren allerdings bezüglich des therapeutischen Effekts der Progenitorzell-Therapie auf die linksventrikuläre Funktion, was durch methodische Unterschiede erklärbar scheint. Die Infusion von Knochenmarkszellen, welche hinsichtlich ihrer Progenitorzell-Kapazität validiert sind, scheint jedoch in einer multizentrischen Studie insbesondere bei grossen Infarkten die LV-Funktion deutlich zu verbessern. Weitere Studien mit klinischen Endpunkten sind gerechtfertigt, um einen Einfluss der Progenitorzelltherapie auf die Mortalität und Morbidität bei Patienten mit stark reduzierter LV-Funktion nach akutem Myokardinfarkt nachzuweisen.

## Summary

Loss of contractile myocardial tissue after myocardial infarction is followed by a remodeling of the left ventricle and clinical manifestation of heart failure, associated with a reduced life expectancy. One possibility to counteract the remodeling process would be to regenerate cardiomyocytes and

## Stammzellen – woher kommt das Interesse in der Kardiologie?

Am Beginn jeden Lebens stehen die „Stammzellen“, deren Vermehrung und Differenzierung Voraussetzung für die Entstehung von Gewebe und Organen ist. Mit zunehmender Ausbildung des Organismus geht diese Totipotenz der Stammzellen verloren; dennoch ist es seit langem be-

to improve neovascularization in the infarct area. Indeed, experimental studies demonstrate that transplantation of adult stem or progenitor cells such as circulating, endothelial progenitor cells (CPC) or progenitor cells derived from the bone marrow, is a therapeutic strategy to improve neovascularization and left ventricular function after myocardial infarction.

First clinical trials in patients after an acute myocardial infarction indicate that intracoronary transplantation of adult progenitor cells is feasible and safe. Furthermore, patients treated with progenitor cells experienced an unexpectedly large improvement of left ventricular (LV) function and geometry as well as vascularization, indicating a beneficial effect of the progenitor cell treatment on the postinfarction course.

Randomized trial have obtained mixed results with respect to improvement of LV function after intracoronary infusion of progenitor cells, which may be due to methodological differences. However, in the largest trial, REPARI-AMI, LV function significantly improved in progenitor cell treated patients compared to a double-blind, randomized placebo control group. Of note, that trial used a previously validated processing of progenitor cells with respect to in vitro and in vivo progenitor capacity of the cells.

The data available, therefore, encourage assessing the efficacy of intracoronary infusion of progenitor cells – established to be efficient in previous trials – after acute myocardial infarction in larger, randomized controlled trials in order to assess the effect on mortality and morbidity.

kannt, dass auch der adulte Organismus Nischen von Stammzellen (Progenitorzellen) aufweist, die eine eingeschränkte und meist auf ein Organ limitierte Fähigkeit zur Erneuerung (Regeneration des Organs) besitzen. Als Beispiel seien die Dermaltoblasten zur Regeneration der Haut oder das Knochenmark mit der Fähigkeit zur Blutbildung genannt. Dabei ist die Regenerationsfähigkeit des Knochenmarks ausgesprochen groß;



<b>Stammzelle &gt;</b>	Nicht spezialisierte Zelle, welche die Fähigkeit hat, sich unbeschränkt zu vermehren und in verschiedene Zelltypen differenzieren kann. Stammzellen bilden ein Reservoir für die Bildung oder Erneuerung von Organen.
<b>Progenitorzelle &gt;</b>	Zelle mit Eigenschaften einer Stammzelle, die jedoch bereits etwas eingeschränkt ist, z. B. durch Festlegung einer möglichen Differenzierung in nur bestimmte Gewebe(Organ)zellen. Im allgemeinen Sprachgebrauch werden häufig auch Progenitorzellen (nicht ganz korrekt) als „Stammzellen“ bezeichnet.
<b>Adulte Stammzellen &gt;</b>	Postnatale Stamm- oder Progenitorzellen, z. B. aus dem Knochenmark oder im Blut zirkulierende Progenitorzellen. Progenitorzellen finden sich auch in den Organen.
<b>Zirkulierende Progenitorzellen &gt;</b>	Mononukleäre Zellen, die nach einer Entnahme aus dem (zirkulierenden) peripheren Blut im Labor unter bestimmten Bedingungen kultiviert werden und dann Stammzell-/ Progenitorzell-Eigenschaften aufweisen. Aufgrund vieler für Endothelzellen typischen Oberflächenmarker werden die Zellen auch als „endotheliale“ Progenitorzellen bezeichnet.
<b>Plastizität &gt;</b>	Ausmaß der Fähigkeit einer Stammzelle sich in verschiedene Gewebetypen zu verwandeln. Man unterscheidet z. B. zwischen pluripotent (Fähigkeit sich in viele verschiedene Gewebetypen zu differenzieren) und multipotent (Fähigkeit sich nur in wenige Gewebetypen differenzieren zu können).

^  
Tabelle 1

experimentell kann eine einzelne aus dem Knochenmark entnommene Stammzelle das gesamte Organ mit seiner Blutbildungsfunktion regenerieren (**Tabelle 1 (1)**). In der Hämatologie wird die Plastizität des Knochenmarks bereits seit den 60er Jahren im Rahmen der Knochenmarktransplantation bei hämatologischen Erkrankungen eingesetzt. In der Natur gibt es jedoch Beispiele einer noch weiterreichenden Regeneration auch bei adulten Organismen, z. B. die Restitution von Gliedmaßen bei bestimmten Salamandern (**2**) oder die komplette Restitution einer geteilten Körperhälfte beim Plattwurm (**3**).

Im Gegensatz hierzu ist beim Menschen das Ausmaß der Regeneration stark limitiert; möglicherweise zu Gunsten der weitergehenden Differenzierung und Spezialisierung der

Zellen. Bis vor kurzem galt insbesondere das Dogma, dass das Herz – im Gegensatz zu anderen Organen – überhaupt keine regenerative Kapazität besitzt, da adulte Kardiomyozyten terminal differenziert sind und ihre Erneuerungskapazität verloren haben. Als einzige Antwort des Myokards auf einen erhöhten Funktionsbedarf galt die Hypertrophie der Kardiomyozyten.

Seit Beginn der 90er Jahre gibt es jedoch zahlreiche neue Erkenntnisse, die diesem Dogma widersprechen. Hierzu gehören Befunde über

- a) **Physiologische Reparaturmechanismen** durch **zirkulierende Progenitorzellen**,
- b) Nachweis der **Regeneration von Kardiomyozyten** in vivo (Vorhandensein kardialer, residenter Progenitorzellen),
- c) **hohe Plastizität** von adulten

Stammzellen, bzw. Nachweis der Fähigkeit zur **Transdifferenzierung** in experimentellen Studien.

### Welche Stammzellen können therapeutisch genutzt werden?

Mögliche Quellen für eine Stammzell-basierten Therapie sind (**4**) (**Abbildung 1**):

- a) das zirkulierende Blut
- b) das Knochenmark
- c) Skelett-Muskulatur
- d) Fettgewebe
- e) Embryonale Stammzellen

Embryonale Stammzellen weisen zum einen eine sehr hohe Plastizität auf, die Differenzierung kann aber auf der anderen Seite auch schlecht kontrolliert werden. Aus diesen so-



wie auch ethischen Gründen ist eine klinische Anwendung derzeit noch nicht absehbar. Im Fettgewebe wurde eine hohe Anzahl von Progenitorzellen gefunden, die zukünftig eine Quelle für Therapien darstellen könnten. Klinisch eingesetzt wurden bisher jedoch nur Progenitorzellen aus dem Knochenmark, zirkulierende Progenitorzellen und Skelettmyoblasten (Progenitorzellen, die über mehrere Wochen aus einer mehrere Gramm schweren Biopsie eines Skelettmuskels gezüchtet werden) (5). Skelettmyoblasten können nicht – wie Knochenmark- oder zirkulierende Progenitorzellen – intravasal appliziert werden, sondern werden im Rahmen einer Herzoperation oder mit einem perkutanen Verfahren vom linken Ventrikel oder Koronarvenensinus aus in den Herzmuskel direkt injiziert und wurden bisher vor allem bei chronischer ischämischer Kardiomyopathie angewendet. Die vorliegende Arbeit wird sich allerdings auf die Darstellung von Knochenmark- und zirkulierenden Progenitorzellen beschränken. Fokus ist hierbei die direkte Applikation der Progenitorzellen, z. B. durch eine intrakoronare Infusion. Ein anderer, hier nicht weiter diskutierter, Ansatz ist die Mobilisation von Progenitorzellen (Abbildung 2), z. B. mittels G-CSF (6,7,8), der jedoch bisher nur in einer Studie mit einer Verbesserung der LV-Funktion assoziiert war.

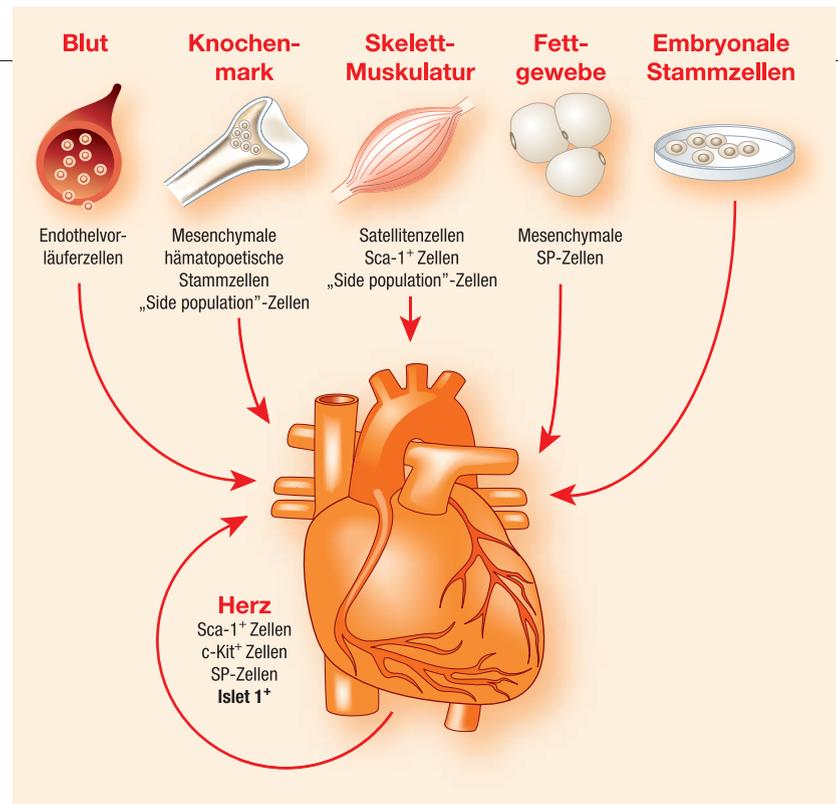


Abbildung 1

Mögliche Optionen zur Gewinnung von Progenitorzellen für Zelltherapie  
modifiziert nach Dimmeler et al., JCI 2005 (12)

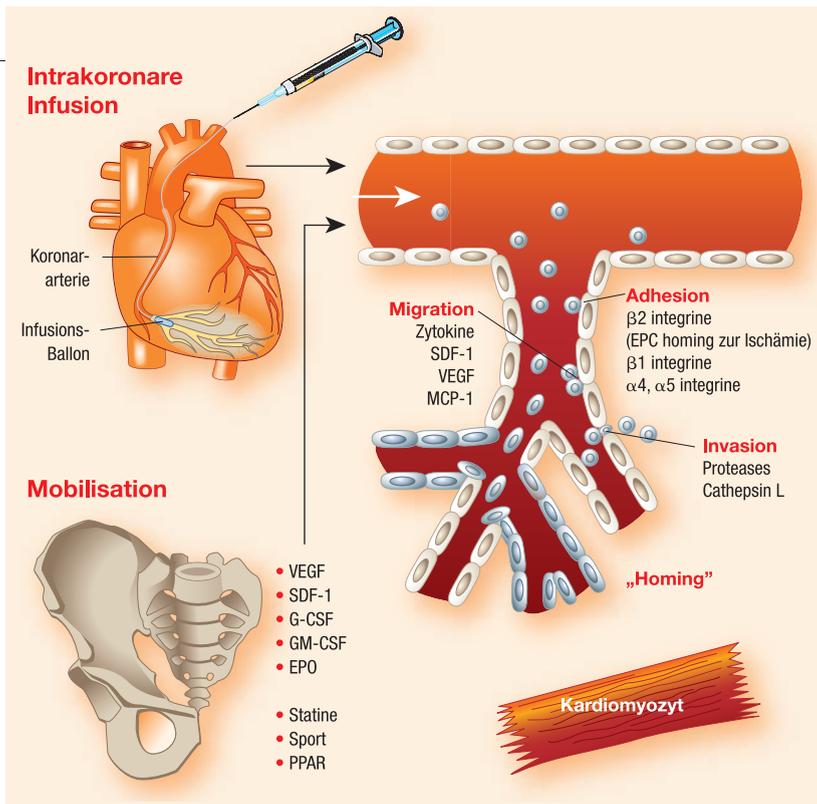
Die direkte Applikation der Zellen scheint Voraussetzung für ein effektives Homing der Zellen zu sein (5).

## Klinische Studien bei akutem Myokardinfarkt

### Erste Studien

In einer ersten klinischen Studie haben Strauer et al. (9) bei zehn Patienten die Sicherheit und Machbarkeit einer von intrakoronaren Infusion von Knochenmarkstammzellen zehn Tage nach einem akuten Myokardinfarkt nachgewiesen und dabei auch über eine Verbesserung der lokalen linksventrikulären Funktion berichtet.

In der **TOPCARE-AMI**-Studie (10,11) (Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration enhancement in Acute Myocardial Infarction) wurden zum einen Knochenmarkstammzellen zum anderen auch zirkulierende, endotheliale Progenitorzellen (EPC) intrakoronar infundiert. Diese Untersuchung an 59 Patienten, die 3-7 Tage nach erfolgreicher perkutaner Revaskularisation des Infarktgefäßes eine Progenitorzell-Therapie erhielten, zeigte ebenfalls, dass die Therapie mit beiden Typen der adulten Progenitorzellen bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt machbar und sicher ist. Die Zellen wurden dabei während einer Niedrigdruck-Ballonokklusion mit passagerem Verschluss des Gefäßes für jeweils drei Minuten in das Koronargefäß infundiert, um


**Abbildung 2**

Möglichkeiten der Zellapplikation und „Homing“-Mechanismen  
modifiziert nach Dimmeler et al., JCI 2005 (12)

die Adhäsion der Progenitorzellen zu unterstützen. In diesem Patientenkollektiv, welches bereits initial einer optimalen Revaskularisationstherapie mittels Ballonangioplastie und Stentimplantation zugeführt wurde, zeigte sich eine deutliche, signifikante Verbesserung der linksventrikulären Pumpfunktion von im Mittel 8,7 Prozentpunkten, eine deutliche Verbesserung der regionalen Wandbewegung in den dysfunktionellen Wandabschnitten der Infarktregion und eine Reduktion des endsystolischen Ventrikelvolumens in der Behandlungsgruppe vier Monate nach dem akuten Ereignis (11). Wie auch in anderen Studien veränderte sich das enddiastolische Volumen nicht. Die verbesserte linksventrikuläre Funktion in TOPCARE-AMI war begleitet

von Verbesserung der Vitalität in den infarzierten Segmenten (FGD-PET) (10) sowie einer Abnahme der Infarkttnarbe (Late enhancement im MRT) (12). Zudem normalisierte sich innerhalb von vier Monaten die koronare Flussreserve im Infarktgefäß (13), ein Parameter der die Vaskularisation des Myokards widerspiegelt, was die Hypothese unterstützt, dass eine Progenitorzell-induzierte Neovaskularisation beträchtlichen Anteil am Therapieeffekt hat (14).

Nachfolgende Machbarkeits-Studien, die alle Knochenmark-Progenitorzellen verwendeten, bestätigten überwiegend die Sicherheit der Therapie und wiesen zudem auf einen therapeutischen Nutzen im Sinne einer Verbesserung der linksventriku-

lären Funktion hin (Tabelle 2). Lediglich in zwei kleinen Studien ergeben sich Hinweise auf eine erhöhte Restenoserate bzw. eine vermehrte Progression der KHK distal der Infusionsstelle. Diese Befunde könnten jedoch mit dem Design der Studien zusammenhängen: In der MAGIC-Studie (15) (sieben von zehn Patienten hatten eine Restenose) wurde bei Patienten mit teilweise akutem Myokardinfarkt eine mehrtägige proinflammatorische Therapie mittels G-CSF durchgeführt, bevor ein Stent implantiert wurde. In der Studie von Bartunek et al. (16) wurden die Zellen mit einem murinen (Maus)-Antikörper selektiert. Obwohl der Antikörper anschließend abgewaschen werden sollte, ist vorstellbar, dass Reste an den Progenitorzellen verblieben, welche eine Progression der Atherosklerose induzieren. Langzeitbeobachtungen der BOOST- und TOPCARE-AMI-Studie ergaben keine Hinweise auf unerwünschte Ereignisse oder Restenosen.

### Randomisierte Studien

Die BOOST-Studie (17) (BOne marrOw transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration) randomisierte 60 Patienten nach erfolgreicher Reperfusionstherapie eines akuten Myokardinfarktes 1:1 in eine Gruppe, welche Knochenmark-Progenitorzel-



### Klinische Studien zur Durchführbarkeit und Sicherheit

Study	patients/design	days post AMI	Cell type	Cell isolation procedure	cell number	safety	Myocardial function
Strauer et al. (9)	n = 20 1:1 vs. control	8	BMC	40 ml Ficoll – overnight teflon	28	+	> regional contractility ↑ (LVA) > endsystolic volume ↓ (LVA) > perfusion ↑ (Szinti)
TOPCARE-AMI (10,11,12,13)	n = 59	4.9	CPC BMC	250 ml /3 day culture 50 ml /Ficoll – same day	16 213	+	> global contractility ↑ (LVA/MRI) > endsystolic volume ↓ (LVA/MRI) > viability ↑ (MRI) > flow reserve ↑ (Doppler)
Fernandez-Aviles et al. (30)	n = 20	13.5	BMC	50 ml Ficoll – overnight teflon	78	+	> global contractility ↑ (MRI) > end systolic volume ↓ (MRI)
Ruan et al. (31)	n = 20 1:1 random/ Saline	0	BMC		n.a.	+	> global contractility ↑ (LVA)
Bartunek et al. (16)	n = 12	14	CD133 <sup>+</sup> BMC	Mouse antibody	12	Stenosis	> global contractility ↑ (LVA)
Chen et al. (32)	n = 69 1:1 vs. control	18	B-MS-C	10 day culture		+	> global contractility ↑ (LVA)

### Monozentrische / Bizenrische Studien – randomisiert

Study	patients/design	days post AMI	Cell type	Cell isolation procedure	cell number	safety	Myocardial function
BOOST (17)	n = 60 1:1 random	4.8	BMC vs. rand. control	Gelatine polysuccinate – same day infusion	2460	+	> global contractility ↑ (MRI) > infarkt size (LE) ↓ (n.s.) (MRI) > diastolic dysfunction ↓ (Echo)
Janssens et al. (19)	n = 67 1:1 random/ Placebo	< 24h	BMC vs. i.c. placebo	Ficoll density gradient centrifugation – few hours after acute PCI	304	+	> global contractility ↔ (no change) (MRI) > Infarct size (LE) ↓ (MRI)
ASTAMI (21)	n = 100 1:1 random	6	BMC vs. rand. control	Lymphoprep™ – next day infusion	87	+	> global contractility ↔ (no change) (MRI) (Echo/SPECT) > Infarct size (LE) ↔ (no change) (MRI)

### Multizentrische Studien, doppelblind, Placebo kontrolliert, randomisiert

Study	patients/design	days post AMI	Cell type	Cell isolation procedure	cell number	safety	Myocardial function
REPAIR-AMI (22,23)	n = 204 1:1 random/ Placebo	4	BMC vs. i.c. placebo	Ficol density gradient centrifugation – same or next day infusion	> 230	+	> global contractility ↑ (LVA) > flow reserve ↑ (Doppler)

**Tabelle 2**

Übersicht klinische Studien mit intrakoronarer Progenitorzell-Therapie nach akutem Myokardinfarkt



len erhielten und eine Kontrollgruppe, ohne zusätzliche koronare Intervention. Nach sechs Monaten verbesserte sich die LV-Funktion im MRT in der mit Knochenmark-Progenitorzellen behandelten Gruppe um 6,7 Prozentpunkte, verglichen mit nur 0,7 % Verbesserung in der Kontrollgruppe. In einer echokardiographischen Substudie zeigte sich zudem ein günstiger Einfluss der Knochenmark-Zelltherapie auf die diastolische Funktion (18). In der 18-monatigen Nachbeobachtung mittels MRT war der Unterschied in der Verbesserung der LV-Funktion jedoch nicht mehr signifikant zwischen den beiden Gruppen. Allerdings war die Studie statistisch nicht dafür ausgelegt einen Unterschied zu detektieren. Zudem kam es erfreulicherweise zu keiner Abnahme der LV-Ejektionsfraktion in der mit Knochenmarkzellen behandelten Gruppe (19).

Eine folgende belgischen Studie von **Janssens et al. (20)** randomisierte 67 Patienten nach einem erfolgreich reperfundiertem akuten Myokardinfarkt in eine Gruppe, welche eine intrakoronare Infusion von Knochenmark-Progenitorzellen erhielt und eine Vergleichsgruppe. Diese Studie war doppel-blind, Placebo-kontrolliert, d.h. auch in der Vergleichsgruppe wurde eine Niedrigdruck-Ballonokklusion und intrako-

ronare Infusion durchgeführt. Die intrakoronare Infusion des Studienpräparates erfolgte innerhalb von 24 Stunden nach dem akuten Myokardinfarkt. Als Ergebnis zeigte sich eine signifikante Abnahme der Infarktgröße gemessen als „late enhancement“ im MRT (Therapieeffekt 28 %), der Therapieeffekt auf die globale LV-Funktion (ein Prozentpunkt) war jedoch statistisch nicht signifikant ( $p = 0.36$ ). In einer der letzten Ausgaben des New England Journal of Medicine wurden zwei weitere randomisierte Studien vorgestellt, die ASTAMI-Studie und die multizentrische REPAIR-AMI-Studie aus unserer Arbeitsgruppe.

In der **ASTAMI-Studie (21)**, welche an zwei norwegischen Zentren durchgeführt wurde, wurden 100 Patienten nach akutem Vorderwandinfarkt in eine Gruppe, welche Knochenmark-Zellen erhielten und eine weitere Vergleichsgruppe ohne erneute koronare Intervention/Infusion 1:1 randomisiert. Die Behandlung mit Knochenmark-Zellen erfolgte im Median sechs Tage nach dem Myokardinfarkt. In dieser Studie zeigte sich allerdings nach sechs Monaten keine Verbesserung der linksventrikulären Funktion, gemessen mit verschiedenen Methoden wie SPECT, Echokardiographie oder MRT. Auch die Infarktgröße (MRT – „late enhancement“) und die ventrikulären Volu-

mina waren nicht unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen.

Diesbezüglich kommt die REPAIR-AMI-Studie (22,23) zu unterschiedlichen Resultaten. Es handelt sich um die erste große multizentrische Studie, welche 204 Patienten in 17 Zentren in Deutschland und der Schweiz umfasst hat. In der randomisierten, doppel-blinden, Placebo-kontrollierten Studie wurde bei Patienten nach einem erfolgreich reperfundiertem akuten Myokardinfarkt die intrakoronare Infusion von Knochenmark-Progenitorzellen mit einem Placebo-Präparat verglichen; die mediane Zeit zwischen Myokardinfarkt und Studienbehandlung betrug vier Tage. In dieser Studie zeigte sich nach vier Monaten eine signifikant stärkere Zunahme der globalen linksventrikulären Funktion (= primärer Endpunkt) in der mit Knochenmark behandelten Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Dabei profitierten, wie bereits zuvor postuliert (11), insbesondere die Patienten mit der initial am stärksten reduzierten Ejektionsfraktion am meisten von der Therapie. Ein weiterer wichtiger Aspekt demaskierte sich in der REPAIR-AMI-Studie: Die intrakoronare Zelltherapie war vor allem dann effektiv, wenn sie am Tag fünf oder später nach dem akuten Myokardinfarkt durchgeführt wurde. Möglicherweise ist das myokardiale Milieu direkt



nach dem Myokardinfarkt infolge von Reperfusionsschäden, Inflammation und oxidativem Stress ungünstig für das „Homing“ der Progenitorzellen und die Effektivität der Therapie erhöht sich nach Abklingen dieser Prozesse.

Die REPAIR-AMI-Studie gibt zudem einen Hinweis auf einen möglichen Mechanismus der Zelltherapie. Die in der TOPCARE-AMI-Studie postulierte Verbesserung der koronaren Flussreserve (13) nach einer intrakoronaren Zelltherapie konnte in der doppel-blind, randomisierten Studie bestätigt werden. Die „Doppler Substudie“ der REPAIR-AMI-Studie, untersuchte den Einfluss einer intrakoronaren Infusion von Knochenmark-Progenitorzellen auf die koronare Flussrate bei Patienten mit reperfundiertem akutem Myokardinfarkt. Es zeigte sich, eine deutliche Steigerung der koronaren Flussrate der Infarktarterie in den mit Knochenmark behandelten Patienten (24).

Wenngleich die Studie statistisch nicht für die Erfassung klinischer Ereignisse ausgelegt war, zeigte sich tendenziell eine verminderte kardiovaskuläre Ereignisrate in der Knochenmarkzell-Gruppe. Ein Jahr nach Beginn der REPAIR-AMI-Studie sind acht der 204 in die Studie eingeschlossenen Patienten verstorben, wovon sechs Todesfälle auf die Pla-

cebogruppe und zwei Todesfälle auf die Progenitorzellgruppe fielen. Darüber hinaus hat keiner der mit Knochenmarkvorläuferzellen behandelten Patienten im Beobachtungszeitraum von einem Jahr einen Reinfarkt erlitten, während die Placebogruppe insgesamt acht Reinfarkte bei sechs Patienten zu verzeichnen hatte (25).

#### **Schlussfolgerungen aus den randomisierten Studien bei akutem Myokardinfarkt**

Zusammenfassend haben die bisherigen Studien gezeigt, dass die intrakoronare Progenitorzell-Therapie nach akutem Myokardinfarkt sicher und machbar ist. Diskrepanze Befunde bestehen jedoch bezüglich der Effektivität der intrakoronaren Infusion von Knochenmark-Progenitorzellen für die Erholung der linksventrikulären Funktion nach einem akuten Myokardinfarkt. Möglicherweise spielen hierfür methodische Aspekte eine wichtige Rolle. In der Studie von Janssens et al. wurde die intrakoronare Infusion der Knochenmarkzellen sehr früh (<24 h) nach dem Myokardinfarkt durchgeführt, was die im Vergleich zur BOOST- und REPAIR-AMI-Studie geringeren Effekte auf die LV-Funktion erklären könnte.

Ein wichtiger, bislang noch nicht ausreichend gewürdigter, Aspekt ist zudem die Qualität der Progenitorzellen. Bislang gibt es keine Standardisierung der Herstellung der Knochenmark-Progenitorzellen. Unterschiede bestehen in der Entnahmemethode (Lokal- oder Allgemeinanästhesie), Entnahmemenge (und damit auch verabreichter Zellmenge) und vor allem auch in der Zellaufbereitung (unterschiedliche Gradientenzentrifugations-Methoden oder Sedimentation). Insbesondere die Wahl der Anreicherungsmethode kann zu unterschiedlichen Progenitor-Eigenschaften der Zellen führen. Ein kürzlich durchgeführter Vergleich der Zellaufarbeitung und Lagerungsbedingungen der REPAIR-AMI-Studie mit dem Protokoll der ASTAMI-Studie, zeigte, dass das bei der ASTAMI-Studie verwendete Aufarbeitungsprotokoll mit einer signifikant geringeren Ausbeute an Progenitorzellen, sowie einer Beeinträchtigung ihrer migratorischen Kapazität einhergeht (26).

Da klassische Oberflächenmarker für Progenitorzellen (CD34, CD133) nicht sicher mit der tatsächlichen Progenitor-Funktion der Zellen korrelieren, bieten sich andere funktionelle Tests (z.B. migratorische Kapazität) an. Es konnte nicht nur experimentell gezeigt werden, dass die migratorische Kapazität den Erfolg einer Stammzelltherapie deter-

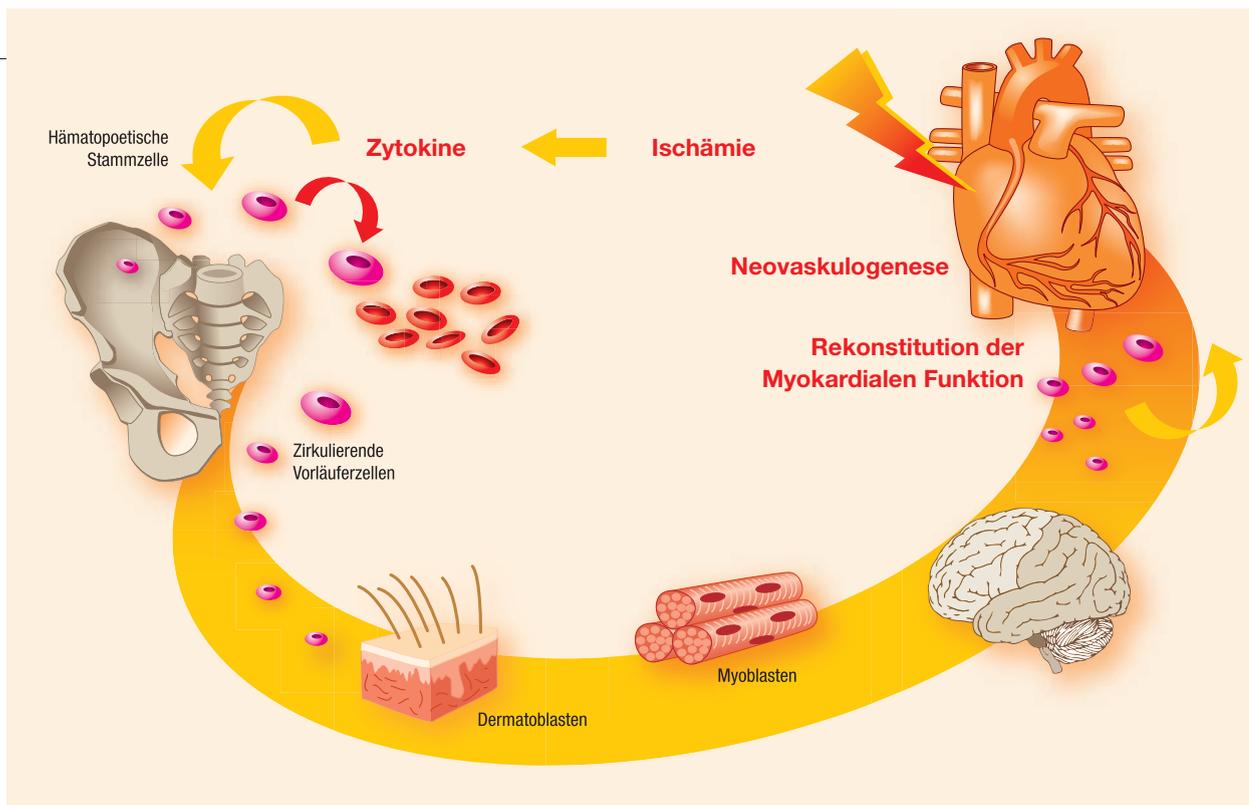


Abbildung 3

Physiologische Rolle der Progenitorzellen für die Reparatur-Prozesse: Ischämie eines Organs mobilisiert Progenitorzellen aus dem Knochenmark durch Freisetzung von Botenstoffen / Zytokinen. Zirkulierende Progenitorzellen sind beteiligt an der Neovaskularisation von ischämischem Gewebe und könnten damit zur funktionellen Restitution beitragen.

miniert (27); auch in der klinischen TOPCARE-AMI-Studie war die Verbesserung der Kontraktilität nach einer Progenitorzell-Therapie mit der migratorischen Kapazität der Zellen assoziiert (12). Zum Vergleich der verschiedenen Studien sollten daher nicht nur die Effektivitätsparameter (z. B. LV-Funktion) herangezogen werden, sondern auch die – mit einheitlichen Tests erfasste – funktionelle Kapazität der verwendeten Zellen.

Der Nachbeobachtungszeitraum der bisher vorliegenden randomisierten Studien ist bisher noch relativ kurz mit maximal ½ Jahr. Vorläufige, noch nicht publizierte Daten aus der BOOST-Studie (18 Monate) sowie der TOPCARE-AMI-Studie (zwei Jahre)

deuten aber darauf hin, dass es im Langzeitverlauf zu keiner Verschlechterung der LV-Funktion bei den mit Knochenmark behandelten Patienten kommt. Die Auswertung der klinischen 1-Jahresdaten in der REPAIR-AMI-Studie zeigen, dass Patienten die Knochenmarkszellen erhalten haben, signifikant geringer davon betroffen waren den kumulativen Endpunkt Tod, Reinfarkt, Notwendigkeit einer Revaskularisation zu erleiden als Patienten der Placebogruppe ( $P=0,006$ ) (25).

### Klinische Studien bei chronischer ischämischer Herzerkrankung

Bei der chronischen ischämischen Herzerkrankung sind die Voraussetzungen für die Progenitorzell-Therapie wesentlich schlechter als nach einem akuten Myokardinfarkt, bei dem das frisch ischämische Myokard für den Empfang der Zellen bereits sensibilisiert ist durch Aktivierung des Endothels, Expression von Rezeptoren und Freisetzung von Botenstoffen. Insofern versuchten einige Studiengruppen, Knochenmarkszellen lokal intramuskulär in das Myokard zu injizieren (perkutan mit einer Injektionsnadel oder während einer herzchirurgischen Operation) (Ab-



**bildung 3).** Wenngleich günstige Effekte auf die Herzmuskelfunktion berichtet wurden, sind die Fallzahlen mit ca. fünf bis 14 Patienten in den einzelnen Studien noch zu gering, um über die Machbarkeit hinaus weit reichende Aussagen treffen zu können.

Vorläufige Ergebnisse der an unserer Klinik durchgeführten Untersuchungen mit hämatogener (intra-koronarer) Applikation von EPC oder Knochenmarkszellen (TOPCARE-CHD) weisen ebenfalls auf eine Verbesserung der globalen LV-Funktion hin (ca. drei Prozentpunkte bei den mit Knochenmark-Progenitorzellen behandelten Patienten). Zudem verbesserte sich auch die regionale Kontraktilität im alten Infarktgewebe, die jedoch geringer ausfällt als bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt (28). Bei einem Vergleich von zirkulierenden Progenitorzellen mit Vorläuferzellen aus dem Knochenmark (aus Knochenmarkaspiration) schnitten letztere bezüglich der Verbesserung der LV-Funktion wesentlich besser ab. Möglicherweise ist das Knochenmark in geringerem Umfang den Progenitorzell-schädigenden Einflüssen der kardiovaskulären Risikofaktoren und der Herzinsuffizienz ausgesetzt. Zukünftige Studien müssen zeigen, ob durch eine repetitive Gabe von Knochenmark-Progenitorzellen additive Effekte auf die Verbesserung der

linksventrikulären Funktion erzielt werden können.

Interessanterweise zeigte sich in einer Auswertung des Überlebens der mit Progenitorzellen behandelten Patienten eine Abhängigkeit des Langzeitüberlebens (577 Tage) von der Funktionalität der intrakoronar applizierten Stammzellen (koloniebildender Einheiten – CFU). Patienten, deren Stammzellen viele Kolonien bilden können, hatten ein geringeres Risiko zu versterben, als Patienten mit geringerer Funktionalität/Anzahl Kolonie-bildender Progenitorzellen (29). Diese Befunde legen den Schluss nahe, dass zukünftig durch eine Verbesserung der Funktionalität der Progenitorzellen der therapeutische Nutzen möglicherweise noch gesteigert werden kann.

## Perspektiven

Die Verwendung von Stamm- oder Progenitorzellen zur Behandlung der Herzinsuffizienz oder Prävention des Remodelings nach akutem Myokardinfarkt stellt ein völlig neues Therapiekonzept dar, welches anders als alle anderen derzeit verfügbaren medikamentösen Therapie-strategien, nicht nur darauf abzielt die Progression der Herzinsuffizienz

aufzuhalten, sondern erstmals die Perspektive eröffnet die Herzfunktion wieder zu restaurieren.

Am weitesten fortgeschritten ist die Evaluierung der intrakoronaren Stammzelltherapie beim akuten Myokardinfarkt. Unter Verwendung validierter Knochenmark-Progenitorzellen, wie beispielsweise den in der REPAIR-AMI-Studie verwendeten Zellen, ist nun eine größere Studie mit klinischen Endpunkten gerechtfertigt, um einen Effekt der intrakoronaren Stammzelltherapie auf die Mortalität und Morbidität sowie das langfristige ventrikuläre Remodeling nachzuweisen.

Ziel wird es zukünftig sein – insbesondere bei chronisch ischämischer Kardiomyopathie – neben der direkten Gabe von Progenitorzellen auch die Komponenten der physiologischen Reparaturmechanismen (Mobilisation, Homing, Überleben und Differenzierung der Progenitorzellen; Funktion der im Myokard residenten, kardialen Progenitorzellen) zu verstärken und in die Zelltherapie zu integrieren. Dabei könnten zukünftig auch besonderes effektive Zellpopulationen identifiziert werden.

Die Literaturhinweise finden Sie im Internet zum Download [www.drk.de/blutspende](http://www.drk.de/blutspende)