

Eine Bilanz

# 10 Jahre Stammzelltherapie in der Kardiologie

Die Entdeckung von körpereigenen Stammzellen hat den Traum, kranke Organe durch regenerative Zelltherapien zu heilen in vermeintlich greifbare Nähe gerückt. Vor gut 10 Jahren wurde die erste Stammzelltherapie mit Knochenmarkstammzellen bei Patienten nach Myokardinfarkt durchgeführt. Damit begann die Geburtsstunde der Stammzelltherapie in der Kardiologie und gleichzeitig ein regelrechter wissenschaftlicher Wettstreit mit bis heute anhaltenden Kontroversen über die Identität und Herkunft kardialer Stammzellen und deren Nutzen für Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen. Im Folgenden sollen die Fortschritte und Rückschläge der kardiologischen Stammzell-Forschung/Therapie aufgezeigt werden.

**La découverte des cellules souches endogènes a apporté le rêve de guérir les organes malades par des thérapies cellulaires régénératives pour soi-disant à portée de main. Il y a un peu plus de 10 années, la première thérapie avec des cellules souches de moelle osseuse a été réalisée chez des patients après un infarctus du myocarde. Ainsi commença la naissance de la thérapie par cellules souches en cardiologie, et en même temps une véritable concurrence scientifique avec des controverses toujours en cours sur l'identité et l'origine des cellules souches cardiaques et leurs avantages pour les patients atteints de maladies cardiovasculaires. Dans la suite, les progrès et les reculs de la recherche et la thérapie de cellules souches cardiaques sont présentés.**

Die Tatsache, dass allogene und autologe Knochenmarkstammzellen die Funktion eines vollständig durch Radio-/Chemotherapie zerstörten Blutbildungssystems wiederherstellen können, revolutionierte die Therapie von malignen hämatologischen und onkologischen Erkrankungen. Im Gegensatz zum blutbildenden Knochenmark galt das Herz seit jeher als klassisches postmitotisches Organ. Mit dem Nachweis mitotischer Kardiomyoblasten und der Dokumentation von Zell-Chimerismen im transplantierten Herzen wurde schliesslich die vermeintlich fehlende Regenerationsfähigkeit des Herzens vor gut zehn Jahren in Frage gestellt (1,2). Wieso sollte nicht auch das Herz, wie andere Organe, gewebespezifische Vorläuferzellen und somit Regenerationspotential besitzen?

## Knochenmarkstammzellen und das Herz: Eine überschätzte Beziehung

Aufgrund der aussergewöhnlichen Plastizität von Knochenmarkstammzellen (KMSC) war es naheliegend, die Quelle kardialer



PD Dr. med. Otmar Pfister  
Basel

Vorläuferzellen im Knochenmark zu vermuten. Tatsächlich besteht eine biologisch wichtige Interaktion zwischen dem Knochenmark und dem Herzen, indem bei einem Herzinfarkt Stammzellen aus dem Knochenmark mobilisiert werden und gezielt ins ischämische Myokard einwandern (3). Der initiale wissenschaftliche Fokus richtete sich deshalb voll und ganz auf das Knochenmark. Erste präklinische Versuchsreihen bei Mäusen zeigten verheissungsvolle Resultate. Dabei führte die intrakardiale Injektion von KMSC zu einer signifikanten Reduktion der Infarktgrösse und einer Verbesserung der Koronardurchblutung und der Ventrikelfunktion (4). Histologische Untersuchungen suggerierten initial sogar die Transdifferenzierung von KMSC in Kardiomyozyten und Endothelzellen (3,4). Diese wurde aber in den nachfolgenden Jahren durch verschiedene unabhängige Forschungsgruppen klar widerlegt (5). Vielmehr zeigte sich, dass KMSC durch die Abgabe von hormonähnlichen Botenstoffen den Zelluntergang im Myokard nach einem Myokardinfarkt hemmen (6). Somit ist die in präklinischen Tierstudien beobachtete Abnahme der Infarktgrösse und Verbesserung der Pumpfunktion weitgehend auf diesen parakrinen Effekt und nicht auf eine wirkliche Regeneration von Kapillaren und Kardiomyozyten zurückzuführen. Mit zunehmendem Alter und dem Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktoren (Diabetes, Nikotin) nimmt aber auch die parakrine Aktivität der KMSC ab (7), was deren potentielle kardioprotektive Wirkung bei kardiovaskulären Patienten weiter schmälert.

Während jenseits des Atlantiks die Grundlagenforschung Vorrang hatte, wurden in Europa, insbesondere in Deutschland, bereits 2001 erste Serien von Patienten im Rahmen klinischer Pilotstudien mit KMSC behandelt (8). Dabei wurden in den meisten Studien unselektionierte mononukleäre Zellen aus dem Knochenmark verwendet. Diese wurden einige Tage nach Myokardinfarkt über einen Ballonkatheter in die Infarkt-verursachende Koronararterie gespritzt. Um das schnelle Ausschwemmen der Zellen durch den koronaren Blutstrom zu verhindern, wurde ein Ballonkatheter aufgeblasen und die Stammzellen anschliessend über das distale Katheterende infundiert (8). Neben der intrakoronaren Applikation wurden auch die transendokardiale Injektion mittels Noga-Katheter sowie die transepikardiale Applikation im Rahmen einer offenen Herzoperation praktiziert.

Die initial unkontrollierten klinischen Studien schienen die in den Tierexperimenten beobachteten positiven Effekte zu bestätigen. Mit viel Enthusiasmus folgten mehrere randomisierte, kontrollierte Studien mit klingvollen Namen wie BOOST, Repair-AMI, ASTAMI, BONAMI etc., welche schlussendlich sehr widersprüchliche Resultate zu Tage brachten (Tab. 1) (9,10,11). Als Erklärung für die diskrepanten Studienergebnisse wurden erhebliche Unterschiede im Studiendesign, insbesondere in der Zellpräparation, in der Zellzahl und dem Zeitpunkt der Zelltherapie angeführt. Nach gut 10 Jahren klinischer Erfahrung können über 30 randomisierte, kontrollierte klinische Studien mit mehr als 1800 Patienten überblickt werden. Dabei konnte die Sicherheit einer KMSC Therapie bei Patienten nach akutem Infarkt sowie Patienten mit chronischer ischämischer Kardiopathie klar gezeigt werden. Allerdings ist der klinische Nutzen der Therapie bisher enttäuschend. Es konnten weder die Mortalität, noch die Re-Infarktrate oder die Re-Hospitalisationen signifikant gesenkt werden (12). Als mögliche Therapieeffekte sind bestenfalls eine gewisse Risikoreduktion hinsichtlich zukünftiger Revaskularisationen (relative Risikosenkung um 30%) sowie eine minimale Verbesserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion um ca. 3% zu erwarten (12). Daran ändern auch die kürzlich präsentierten 4-Monats Resultate der aufwendig konzipierten ersten randomisierten, kontrollierten schweizerischen Stammzellstudie SWISS AMI nichts (13).

SWISS-AMI wurde gemeinsam vom Universitätsspital Zürich, dem Cardiocentro Ticino, dem Inselspital Bern und dem Luzerner Kantonsspital durchgeführt. Ziel von SWISS-AMI war es, den optimalen Zeitpunkt einer intrakoronaren Stammzelltherapie nach einem akutem Myokardinfarkt zu eruieren. Dabei wurden 200 Patienten nach akutem Myokardinfarkt in je eine Kontrollgruppe sowie in eine frühe Behandlungsgruppe (Stammzelltherapie nach 5 bis 7 Tagen) und eine späte Behandlungsgruppe (Stammzelltherapie nach 3- bis 4 Wochen) randomisiert. In der nach vier Monaten durchgeführten Kernspintomografie zeigte keine der Behandlungsgruppen einen signifikanten Anstieg der LVEF im Vergleich zur Kontrollgruppe (+ 1.8% für die frühe Gruppe; + 0.8% für die späte Gruppe). Die Gruppen unterschieden sich auch nicht im kombinierten Endpunkt Tod, Myokardinfarkt, Revaskularisation und Herzinsuffizienz-Hospitalisation voneinander. Die 12-Monats Resultate stehen derzeit noch aus.

Somit muss mit Ernüchterung festgestellt werden, dass eine Zelltherapie mit Stammzellen aus dem Knochenmark kardiologischen Patienten keinen nennenswerten klinischen Nutzen bringt. Aufgrund des fehlenden Potentials zur Kardiomyozytenbildung und der mit dem Alter und kardiovaskulären Risikofaktoren abnehmenden parakrinen Aktivität von KMSC ist dies aus Sicht der Grundlagenforschung gut nachvollziehbar.

Somit muss mit Ernüchterung festgestellt werden, dass eine Zelltherapie mit Stammzellen aus dem Knochenmark kardiologischen Patienten keinen nennenswerten klinischen Nutzen bringt. Aufgrund des fehlenden Potentials zur Kardiomyozytenbildung und der mit dem Alter und kardiovaskulären Risikofaktoren abnehmenden parakrinen Aktivität von KMSC ist dies aus Sicht der Grundlagenforschung gut nachvollziehbar.

Ausgewählte randomisierte Studien intrakoronarer Knochenmark-Stammzelltherapie bei Patienten nach Myokardinfarkt					
Studien Name	Studien Jahr	Anzahl Patienten	Follow-up	Methode der LVEF Bestimmung	Verbesserung der LVEF vs. Kontrolle
BOOST	2006	60	18	MRI	NS
REPAIR-AMI	2006	204	4	LV Angio	+2,5%
ASTAMI	2006	100	12	MRI	NS
FINCELL	2008	78	6	Echo	+5,4%
BONAMI	2010	101	3	MRI	NS
HEBE	2010	200	4	MRI	NS
SWISS AMI	2012	200	4	MRI	NS

### Herzeigene, kardiale Stammzellen: Die neue Hoffnung

Während in Europa mit grossem Eifer klinische Studien mit KMSC vorangetrieben wurden, konzentrierten sich in den USA die Forschungslaboratorien vielmehr auf die Identifikation und Charakterisierung von möglichen kardialen Vorläuferzellen, sogenannten kardialen Progenitoren. Schliesslich entdeckten in den Jahren 2003-2005 drei unabhängige Gruppen aus New York, Houston und Boston myokardiale Zellen mit Stammzellcharakter (14, 15, 16). Diese sogenannten kardialen Progenitoren sind klonogen und besitzen die Fähigkeit zur Differenzierung in Kardiomyozyten und Endothelzellen. Damit wurden zum ersten Mal echte kardiale Progenitoren identifiziert, welche als Quelle der sich teilenden Kardiomyozyten im Herzen qualifizieren. In diversen präklinischen Studien an Klein- und Grosstieren konnte das kardiomyogene Regenerationspotential dieser Zellen sowohl nach akutem Myokardinfarkt als auch bei chronischer ischämischer Kardiopathie aufgezeigt werden.

Nach Jahren intensiver Grundlagenforschung wurden 2009 die ersten klinischen Studien mit kardialen Progenitoren begonnen. Im randomisiert-kontrollierten SCIPIO Trial wurde bei Patienten mit ischämischer Kardiopathie und schwer reduzierter LVEF während einer Aorto-Koronaren-Bypass Operation Herzgewebe entnommen. Aus diesem Gewebe wurden anschliessend im Labor kardiale Progenitoren isoliert und millionenfach repliziert. Drei Monate nach erfolgter Bypass Operation wurden die in vitro expandierten kardialen Progenitoren via intrakoronare Zelltherapie ins Herzen zurückgegeben. In einer Interimsanalyse mittels Kernspintomografie ein Jahr nach erfolgter Zelltherapie konnte bei den ersten Patienten eine eindruckliche Verbesserung der LVEF von 27 auf 41% und eine Abnahme der Myokardfibrose (late gadolinium enhancement) von 30% dokumentiert werden (17). Im prospektiv randomisierten CADUCEUS Trial wurden bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt kardiale Progenitoren aus Herzbiopsie-Spezimen gewonnen und im Labor expandiert, bevor sie über das Infarkt-verursachende Koronargefäss zurückinfundiert wurden (18). Auch in CADUCEUS war die Zelltherapie mit kardialen Progenitoren mit einer signifikanten Abnahme des Narbengewebes und einer Zunahme des viablen Myokards und der regionalen Ventrikelfunktion vergesellschaftet (18). Man darf gespannt auf die definitiven Resultate dieser Studien warten. Grössere multizentrische Studien mit kardialen Progenitoren sind bereits in Planung.

## Fazit nach der ersten Dekade kardiologischer Stammzellforschung

Aufgrund des heutigen Grundlagenwissens und der insgesamt enttäuschenden Studienresultate werden sich Stammzellen aus dem Knochenmark nicht als wirksames Agens zur Verbesserung der Ventrikelfunktion bei ischämischer Kardiopathie etablieren können. Hingegen wecken die ersten klinischen Erfahrungen mit herangezogenen, kardialen Progenitoren berechnete Hoffnungen auf eine effektive, klinisch interessante Zelltherapie für ischämisch-geschädigte Herzen. Wir dürfen deshalb gespannt die Resultate der laufenden und geplanten klinischen Studien mit kardialen Progenitoren abwarten. In diesem Sinne ist die kardiologische Stammzellforschung/Therapie im Jahre 2013 keineswegs tot(gesagt), sondern höchst vital, wie die Wahl von insgesamt drei kardiologischen Stammzellstudien in die Top 10 der besten wissenschaftlichen Arbeiten der American Heart Association (AHA) des Jahres 2012 auf eindrückliche Weise untermauert.

**PD Dr. med. Otmar Pfister**

Kardiologie  
 Universitätsspital  
 Petersgraben 4, 4031 Basel  
 otmar.pfister@usb.ch

### **+** Literatur

am Online-Beitrag unter: [www.medinfo-verlag.ch](http://www.medinfo-verlag.ch)

#### Literatur:

1. Beltrami AP et al. Evidence that human cardiac myocytes divide after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2001;344:1750–7
2. Quaini F et al. Chimerism of the transplanted heart. *N Engl J Med.* 2002;346:5–15
3. Jackson KA et al. Regeneration of ischemic cardiac muscle and vascular endothelium by adult stem cells. *J Clin Invest.* 2001;107:1395–402
4. Orlic D et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature.* 2001;410:701–5
5. Murry CE et al. Hematopoietic stem cells do not transdifferentiate into cardiac myocytes in myocardial infarcts. *Nature* 2004;428:664–8
6. Burchfield JS and Dimmeler S. Role of paracrine factors in stem and progenitor cell mediated cardiac repair and tissue fibrosis. *Fibrogenesis Tissue Repair.* 2008;1:
7. Kissel CK et al. Selective functional exhaustion of hematopoietic progenitor cells in the bone marrow of patients with postinfarction heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:2341–9
8. Strauer BE et al. Intracoronary human autologous stem cell transplantation for myocardial regeneration after myocardial infarction. *Dtsch Med Wschr.* 2001;126:932–8
9. Wollert KC et al. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomized controlled clinical trial. *Lancet* 2004;64:131–8
10. Schächinger V et al. Improved clinical outcome after intracoronary administration of bone-marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction: final 1-year results of the REPAIR-AMI trial. *Eur Heart J* 2006;27:2775–83.
11. Roncalli J et al. Intracoronary autologous mononucleated bone marrow cell infusion for acute myocardial infarction: results of the randomised multicenter BONAMI trial. *Eur Heart J* 2011;32:1748–57
12. Zimmet H et al. Short-and long-term outcomes of intracoronary and endogenously mobilized bone marrow stem cells in the treatment of ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized control trials. *Eur J Heart Fail* 2012;14:91–105
13. Sürder D et al. Intracoronary infusion of BM-MNC early or late after AMI-4 months results of the SWISS-AMI trial. 2012 Scientific Sessions of the AHA – Late breaking trials
14. Oh H et al. Cardiac progenitor cells from adult myocardium: homing, differentiation, and fusion after infarction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:12313–8.
15. Beltrami AP et al. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. *Cell.* 2003;114:763–76
16. Pfister O et al. CD31– but not CD 31+ cardiac side population cells exhibit functional cardiomyogenic differentiation. *Circ Res* 2005;97:52–61
17. Chugh HR et al. Administration of cardiac stem cells in patients with ischemic cardiomyopathy: the SCIPIO trail: surgical aspects and interim analysis of myocardial function and viability by magnetic resonance. *Circulation* 2012;126:S54–64
18. Makkar RR et al. Intracoronary cardiosphere-derived cells for heart regeneration after myocardial infarction (CADUCEUS): a prospective, randomized phase 1 trial. *Lancet* 2012;379:895–904

### Take-Home Message

- ◆ Die Entdeckung kardialer Vorläuferzellen im Myokardium mit dem Potenzial zur Differenzierung in Kardiomyozyten und Endothelzellen impliziert ein Regenerationspotential des Herzens
- ◆ Gemäss der heutigen Datenlage ergibt eine Zelltherapie mit Stammzellen aus dem Knochenmark keinen klinischen Nutzen bei Patienten nach Myokardinfarkt
- ◆ Erste Zelltherapie-Studien mit myokardialen Vorläuferzellen zeigen eine relevante Verbesserung der Ventrikelfunktion und eine Reduktion der Narbenbildung bei Patienten mit ischämischer Kardiopathie

### Message à retenir

- ◆ La découverte de cellules progénitrices cardiaques dans le myocarde ayant le potentiel de se différencier en cardiomyocytes et cellules endothéliales implique un potentiel de régénération du cœur
- ◆ Selon les données d'aujourd'hui une thérapie cellulaire avec des cellules souches de la moelle osseuse ne fournit aucun bénéfice clinique chez les patients après un infarctus du myocarde
- ◆ Les premières études de thérapie cellulaire avec des cellules progénitrices du myocarde montrent une amélioration significative de la fonction ventriculaire et une réduction de la formation de cicatrices chez les patients présentant une cardiopathie ischémique