

Z Herz- Thorax- Gefäßchir 2022 · 36:107–114
<https://doi.org/10.1007/s00398-021-00476-5>
Angenommen: 2. Dezember 2021
Online publiziert: 5. Januar 2022
© The Author(s), under exclusive licence to
Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
Springer Nature 2022



Kardiale Zelltherapie – „lost in translation?“

Christof Stamm^{1,2,3,4,5}

¹ Deutsches Herzzentrum Berlin, Berlin, Deutschland

² Charité Universitätsmedizin, Berlin, Deutschland

³ BIH Center for Regenerative Therapies, Berlin, Deutschland

⁴ Deutsches Zentrum für Herz-Kreislaufforschung, Standort Berlin, Berlin, Deutschland

⁵ Institut für Aktive Polymere, Helmholtz Zentrum Geesthacht, Teltow, Deutschland

Zusammenfassung

Die kardiale Zelltherapie hat über zwei Dekaden bewegter Geschichte hinter sich, in denen sich die Wahrnehmung des Herzens als Organ, bestehend aus einer fixierten Zahl terminal differenzierter Kardiomyozyten, fundamental geändert hat. Plötzlich galt bzw. gilt das Myokard als regenerierbar – durch intrinsische Vorläuferzellen, induzierbare Proliferation, aber v. a. durch exogene, transplantierte Zellen. Während die klinische Translation echter Kardiomyozyten, gewonnen durch zelluläre Reprogrammierung, nur langsam vorankommt, wurde eine Vielzahl klinischer Studien mit Zellprodukten somatischen Ursprungs durchgeführt. Diese beruhten zumeist auf Annahmen bzw. experimentell erhobenen Daten bezüglich der Plastizität adulter Vorläuferzellen, die sich im Nachhinein als nicht haltbar erwiesen haben. Dementsprechend waren auch der Ergebnisse der klinischen Studien bei genauer Betrachtung wenig überzeugend, wurden jedoch trotzdem oft ausgesprochen optimistisch dargestellt. Mittlerweile gilt die kardiale Zelltherapie mit Zellen somatischen Ursprungs als gescheitert. Die Etappen dieser Ära zu rekapitulieren, kann helfen, derartige Fehlentwicklungen in Zukunft frühzeitig zu erkennen und zu verhindern.

Schlüsselwörter

Herzinsuffizienz · Zelltransplantation · Myokard · Stammzelle · Regeneration

Über zwei Dekaden hat die kardiale Zelltherapie sowohl experimentell als auch in klinischen Studien nicht nur das Feld der „regenerativen Medizin“, sondern auch der Kardiologie und Herzchirurgie in Bezug auf die ursächliche Behandlung der Herzinsuffizienz dominiert. Diese Periode war geprägt von Euphorie, Dogmenbrüchen und Nobelpreis-würdigen Entwicklungen, aber auch von Enttäuschung, wissenschaftlichem Fehlverhalten und dem Verbrauch (um nicht zu sagen der Verschwendung) beträchtlicher Ressourcen.

Ziel dieses Beitrags ist, die bisherige Entwicklung der kardialen Zelltherapie zusammenzufassen, auf eine Reihe von Fehlentwicklungen hinzuweisen und zu diskutieren, wie derartiges in Zukunft vermieden werden kann. Diese Zusammen-

fassung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit und ist subjektiv. Sie stellt lediglich die in über 20 Jahren aktiver Beschäftigung mit der kardialen Zelltherapie gereifte Überzeugung des Autors dar.

Ausgangslage

Für die Älteren unter den Lesern war die Biologie des adulten Myokards im Säugetier bezüglich Proliferation, Adaptation und Regeneration noch schnell erklärt: Kardiomyozyten proliferieren im Rahmen der intrauterinen Entwicklung. Mit der Geburt verlieren sie die Fähigkeit zur Mitose und treten irreversibel in die G₀-Ruhephase des Zellzyklus ein. Adaptation an Wachstum oder erhöhte Last geschieht ausschließlich durch Hypertrophie, nicht durch Hyperplasie, und Nekrose führt zum Ersatz kontraktile Masse durch fibröses Narben-



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

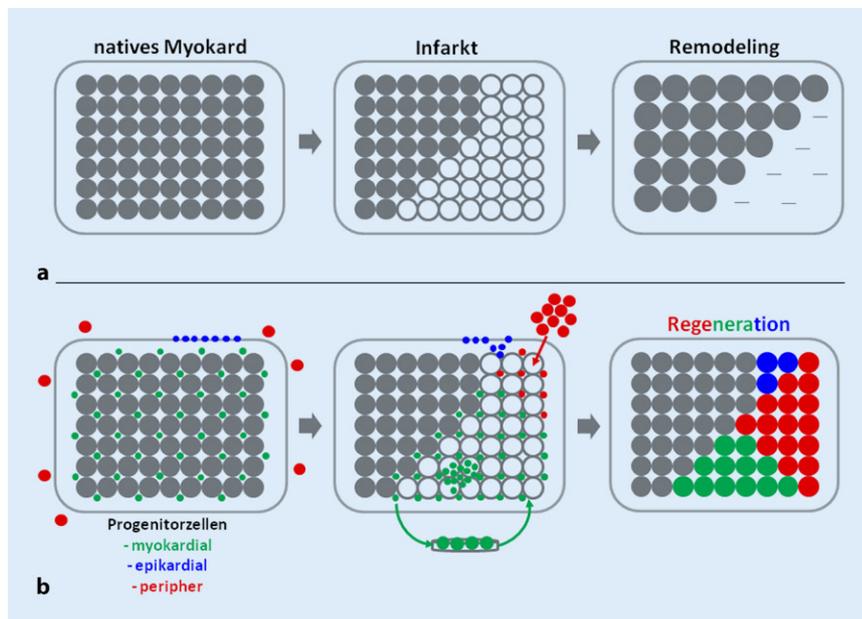


Abb. 1 **a** Traditionelle Lesart der myokardialen Reaktion auf den Zelltod. Die untergegangene kontraktile Masse wird durch Bindegewebe ersetzt. Vitale Kardiomyozyten reagieren allenfalls mit Hypertrophie. **b** Das Myokard als regenerierendes Gewebe mit endogenen Vorläuferzellen, epikardialen Stammzellen und peripheren somatischen Stammzellen z. B. im Knochenmark. Nach einem Infarkt proliferieren, migrieren und differenzieren Stamm-/Vorläuferzellen in situ bzw. werden intramyokardial transplantiert. Untergegangenes Myokard wird regeneriert

gewebe (Abb. 1). Dementsprechend beschränken sich therapeutische Maßnahmen bei Herzinsuffizienz kurzfristig auf die positiv-inotrope Stimulation und ggf. Volumengabe, mittelfristig auf die Senkung von Vorlast und Nachlast sowie langfristig auf Organersatz durch Transplantation oder mechanische Unterstützung. Dieses Dogma blieb über Generationen ungetastet [11]. Einige wenige Wissenschaftler beschäftigten sich mit der Identifikation und Quantifizierung von Zellkernen in mikroskopisch erkennbaren Mitosestadien sowie der Quantifizierung bi- oder multinukleärer, polyploider Kardiomyozyten. Diese Phänomene galten als Ausdruck inkompletter, abortiver Zellteilungsversuche ohne funktionelle Relevanz [31]. Echte Hyperplasie mit Zytokinese und Regenerationsfähigkeit blieb Amphibien, Reptilien und Zebrafischen vorbehalten [17].

Dogmenbruch

Mit Entwicklung und Verbreitung neuer molekularbiologischer Untersuchungsmethoden wurde dieses Dogma, beginnend in den 1990er-Jahren, jedoch zunehmend infrage gestellt. Mithilfe von Verfahren

wie ³H-Thymidin- oder Bromdesoxyuridin (BrdU)-Inkorporation, Ki67-Expression oder Phospho-Histon-3-Expression, ¹⁴C-Aufnahme und transgenen Tiernodellen wurde versucht, die Mitose von Kardiomyozyten und damit die De-novo-Generation kontraktiler Zellen zu quantifizieren. In zahlreichen Veröffentlichungen wurde eine proliferative Grundaktivität postnataler Kardiomyozyten beschrieben, die im Alter abnimmt und durch pathophysiologische Stimuli angeregt werden kann [3].

» Seit der Jahrtausendwende gilt bzw. galt das Herz als grundsätzlich „regenerierbar“

Parallel hierzu wurde das Konzept intrinsischer, residenter kardialer „Stammzellen“ entwickelt [2]. Mithilfe der In-situ-Immunhistochemie, In-situ-Hybridisierung sowie zellulärer Extraktionsverfahren wurde eine ganze Reihe mutmaßlicher Vorläuferzellpopulationen identifiziert, teils mit phänotypischen Charakteristika somatischer Zellen (z. B. Stromazellen, perivaskulär, angio-/hämatopoetisch), teils mit Merkmalen von Vorläuferzellen aus der Embryonal-

entwicklung (z. B. Islet-1, Isl-1; [10]). Diese vermeintliche Vielfalt von intrinsischer proliferativer Kapazität und phänotypischer Plastizität hat allerdings jedoch kein erkennbares, klinisch relevantes funktionelles Korrelat. Darüber hinaus fällt auf, dass die Größenordnung all dieser Phänomene, unabhängig von der Untersuchungsmethode, letztendlich im Unschärfbereich der meisten molekularbiologischen Verfahren liegt. Trotzdem galt bzw. gilt seit der Jahrtausendwende das Herz als grundsätzlich „regenerierbar“ und wurde somit zum Ziel einer Vielzahl mehr oder weniger sinnvoll erscheinender therapeutischer Ansätze (Abb. 1).

Präludium

Anfang der 1990er-Jahre erschienen einige Arbeiten, die die Basis für die spätere Lawine an Experimenten zur kardialen Zelltransplantation bildeten. Die Gruppe um Taylor injizierte Skelettmyoblasten in Kryoläsionen, die in Mäuseherzen gesetzt worden waren, und berichtete, dass diese dort überleben, Myofibrillen bilden und die linksventrikuläre (LV-)Funktion verbessern [29]. Die Gruppe um Murry et al. transplantierte allogene Kardiomyozyten in Rattenherzen und beobachtete, dass diese in das Empfängermyokard integrieren und ebenfalls die LV-Funktion verbessern [23]. Dies gelang allerdings nur mit fetalen und neonatalen Zellen; adulte Kardiomyozyten überlebten nicht. In Ermangelung humaner Kardiomyozyten konnte der letztere Ansatz zunächst nicht translational verfolgt werden. Das Konzept der autologen Myoblastentransplantation wurde u. a. von der Gruppe um Menasché aufgegriffen und in klinisch umgesetzt [13]. Nachdem klar wurde, dass skeletale Myofibrillen nicht funktionell in das Empfängermyokard integrieren können, es zum Auftreten ekotoper Erregungsbildungszentren mit ventrikulären Rhythmusstörungen kam und klinisch keine relevante Verbesserung der LV-Funktion nachweisbar war, wurde dieses Konzept jedoch ad acta gelegt. Im Jahr 2001 veröffentlichten Kocher et al. die Ergebnisse einer Reihe von Experimenten, in denen humane CD34⁺-Vorläuferzellen hämatopoetischer bzw. endothelialer Linie („Angioblasten“) in infarzierte Mäuseherzen injiziert wurden und dort die Gefäß-

neubildung stimulierten [9]. Aufgrund des gemeinsamen mesenchymalen Ursprungs von Blut- und Gefäßwandzellen sowie der engen funktionellen Verknüpfung beider Linien erschienen die Ergebnisse nachvollziehbar und entsprechen auch heute noch dem Stand des Wissens.

Bis zu diesem Zeitpunkt verlief die Entwicklung der kardialen Zelltherapie in weitgehend geordneten Bahnen. Der schrittweise Erkenntnisgewinn durch experimentelle Arbeiten war plausibel, und klinische Anwendungen wurden noch nicht – oder nur sehr vorsichtig – in Erwägung gezogen. Im Jahr 2001 schließlich kam es zum „Sündenfall“ der translationalen, regenerativen Medizin. Orlic et al. (damals National Human Genome Research Institute, NHGRI, Bethesda) berichteten gemeinsam mit der Gruppe um Piero Anversa am New York Medical College, Valhalla, in *Nature* von ihren Versuchen, infarziertes Myokard mithilfe von Knochenmarkszellen zu regenerieren. Hierzu hatten sie murine Lin^c-kit⁺-Knochenmarkszellen durch konstitutive „Green-fluorescent-protein“(GFP)-Expression markiert. Gemäß den Autoren induzierten diese nach der Injektion in ein Infarktareal der Maus die Neubildung/Regeneration sowohl von Blutgefäßen als auch von kontraktile Kardiomyozyten durch direkte Differenzierung [19]. An eine derartige „Regeneration“ aller Bestandteile des Myokards war bis zu diesem Zeitpunkt nicht zu denken gewesen; dementsprechend war das Interesse von Fachpublikum, Presse und Öffentlichkeit gewaltig. Es war weder das erste noch das letzte Mal, dass eine einzelne Publikation unmittelbar als „Durchbruch“ wahrgenommen wurde. Dass innerhalb von wenigen Wochen nach Veröffentlichung bereits weltweit klinische Anwendungen in Angriff genommen werden, war allerdings präzedenzlos.

Eruption

Wann und wo auf der Welt erstmals ein Zellprodukt mit dem Ziel der Regeneration des erkrankten Myokards einem Patienten verabreicht wurde, lässt sich nicht auf den Tag genau eruieren. Große öffentliche Aufmerksamkeit fanden jedoch zuerst die klinischen Aktivitäten in Düsseldorf.

Dort begann man kurz nach Erscheinen des „Orlic paper“ damit, bei Patienten mit Myokardinfarkt eine Beckenkampunktion durchzuführen, ein einfaches mononukleäres Zellprodukt vorzubereiten und dieses intrakoronar in das Infarktgebiet zu injizieren. Der diesbezügliche Bericht in *Deutsche Medizinische Wochenschrift* gilt als erste Veröffentlichung über die klinische kardiale Zelltherapie [27]. In den darauffolgenden Jahren publizierte diese Gruppe eine ganze Reihe von Fallserien. Ergebnisse echter, prospektiver kontrollierter Studien wurden jedoch nicht bekannt. Es folgte weltweit eine Vielzahl von klinischen Studien unterschiedlicher Qualität. Die kardiologischen Gruppen in Frankfurt und Hannover führten zu jener Zeit die ersten kontrollierten Studien nach Kriterien der evidenzbasierten Medizin durch, gefolgt von anderen europäischen Gruppen. Zunächst konzentrierten sich die kardiologischen Gruppen auf die zelltherapeutische Behandlung des akuten bzw. subakuten Myokardinfarkts durch intrakoronare Infusion von Zellprodukten, während chirurgische Arbeitsgruppen vorwiegend Patienten mit chronisch ischämischer Herzerkrankung im Rahmen der Bypass-Chirurgie adressierten. Deutschland war anfänglich besonders aktiv, weil die damalige Gesetzgebung die autologe Zelltherapie ohne größere behördliche Auflagen möglich machte. Die EU-Richtlinie 2001/83/EG war zunächst noch nicht umgesetzt. Einheitlichkeit auf europäischer Ebene besteht erst seit Ende 2018 durch die Verordnung (EG) 1394/2007. Nach Einordnung der „advanced therapy medicinal products“ (ATMP) als Pharmaka nahmen die infrastrukturellen und prozeduralen Anforderungen an derartige klinische Studien deutlich zu, sodass nordamerikanische Gruppen Gelegenheit hatten aufzuholen.

Bald galten mononukleäre Knochenmarkzellprodukte mit ihrer Vielzahl an leuko-, thrombo- und erythrozytären Vorläuferzellen und Stromazellen als jedoch suboptimal, und man begann, scheinbar „echte“ Stammzellprodukte einzusetzen. Für die klinische Anreicherung hämatopoetischer Stammzellen standen Antikörper gegen CD34 und CD133, einschließlich spezieller Isolationssysteme, zur Verfügung. Diese waren in den 1990er-Jahren

für die Weiterentwicklung der hämatopoetischen Stammzelltransplantation in der Hämatologie/Onkologie entwickelt worden – ein Gebiet, in dem sich zuvor der erste große „Forschungsskandal“ in Deutschland abgespielt hatte [32]. Parallel dazu wurde der klinische Einsatz von MSC, damals „mesenchymale Stammzellen“, heute „multipotente Stromazellen“, vorangetrieben. Ursprünglich aus dem Knochenmark isoliert, in dem sie als „Stroma“ für hämatopoetische Zellen agieren und an der Knochenhomöostase teilhaben, werden sie auch aus Fettgewebe, Nabelschnur und Placenta gewonnen sowie als „perivaskuläre Zellen“ in fast allen Organen nachgewiesen. Sie gelten als immunprivilegiert und immunregulatorisch und wurden dank ihres äußerst robusten Verhaltens in Kultur mit der „Regeneration“ unterschiedlichster Organe und Gewebe in Verbindung gebracht. Schließlich kulminierte die Entwicklung der klinischen Zelltherapie mit somatischen/adulten Vorläuferzellen in der Verabreichung autologer „myokardialer Stammzellen“ (s. oben), die im Vorfeld aus Endomyokardbiopsien bzw. chirurgischen Biopsien isoliert und expandiert wurden [4], Artikel 2019 zurückgezogen [30].

» Für die kardiale Zelltherapie konnte kein überzeugender Nachweis der Wirksamkeit erbracht werden

Die Resultate der einzelnen klinischen Studien variierten stark und reichten von zweistelligen Zuwächsen der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) bis zu überhaupt keiner Wirkung. In mehreren Metaanalysen wurden die Ergebnisse aufgearbeitet und zumeist ein kleiner Vorteil bezüglich der LV-Funktion zugunsten der Zelltherapie (Verum) errechnet [7]. Letztendlich können einer Metaanalyse aber nur Daten zugrunde gelegt werden, die überhaupt veröffentlicht wurden („publication bias“). Suboptimales Studiendesign kann oft nur schwer erkannt werden und führt meist nicht zum Ausschluss der Daten aus der Analyse. Die bewusste Manipulation von Daten, die geschickt kaschiert wird, fällt ohne „whistleblower“ in den meisten Fällen überhaupt nicht auf. Letztendlich hat kein Verfahren der kardialen Zelltherapie nach

zwei Dekaden intensiver Forschung Eingang in die klinische Praxis gefunden. Unternehmen wurden gegründet, Millionen investiert, Professuren, Abteilungen, Forschungszentren und ganze Kliniken wurden etabliert. Trotzdem konnte niemals ein überzeugender Nachweis der Wirksamkeit erbracht werden.

Ernüchterung

Im Labor. Nachdem die Orlic-Arbeit in der kardiovaskulären Medizin und Forschung enthusiastisch aufgenommen wurde, blieben v. a. jene skeptisch, die sich seit Langem mit der Biologie, speziell der Plastizität von Vorläuferzellen des Knochenmarks und anderer Gewebe, beschäftigt hatten. Begriffe wie Multipotenz vs. Pluripotenz, Stammzelle vs. Vorläuferzelle oder Mesenchym vs. Mesoderm wurden häufig indiskriminativ verwendet. Bereits recht früh wurden Zweifel an der wundersamen Plastizität somatischer Vorläuferzellen laut [28], die translationale Forschung lief jedoch lange auf Hochtouren weiter. Im Nachhinein lassen sich einige Muster bei der (Fehl)Interpretation experimenteller Daten erkennen:

1. *Kulturinduzierte Phänomene:* Robuste Zellen wie MSC können lange als Zellkultur expandiert und manipuliert werden. Durch Inkubation mit vielerlei Faktoren und/oder physikalische Stimulation können vorübergehende Veränderungen des Phänotyps erzwungen werden, die jedoch kein natürliches Korrelat besitzen, oft instabil und in vivo funktionslos sind.

2. *Kontaminierte Ausgangszellen:* Wenn es um die gezielte Induktion kardialer Phänotypen geht, werden oft Ausgangszellen verwendet, die von vornherein eine gewisse Plastizität und/oder kardiale Präprogrammierung besitzen. So wurden z. B. primäre kardiale [8] oder aus embryonalen Stammzellen hergestellte Fibroblasten [21] benutzt, um die direkte In-vitro-Reprogrammierung in Kardiomyozyten darzustellen. Bei der In-vivo-Anwendung des Verfahrens [22] müssen die aus Fibroblasten entstandenen Kardiomyozyten von nativen Kardiomyozyten abgegrenzt werden. Natürlich versucht man, falsch-positive Ergebnisse auszuschließen, eine gewisse Restunsicherheit bleibt aber bestehen.

3. *Unzureichende Phänotypisierung:* In unzähligen Experimenten wurde die myogene Differenzierung bestimmter Zellpopulationen beschrieben. In den meisten Fällen wurde/wird darunter lediglich die Expression einzelner Markerproteine bzw. RNA-Sequenzen verstanden. Eine komplette, funktionelle Charakterisierung von Neokardiomyozyten, einschließlich Ultrastruktur, Erregbarkeit und Kontraktibilität, wird zwar gefordert, gelingt aber nur auf der Basis echter pluripotenter Stammzellen.

4. *Grenzen der Fluoreszenzmikroskopie:* Fluoreszenzfarbstoffe können von Zelle zu Zelle weitergegeben werden. In konventionellen histologischen Schnitten liegen mehrere Zellschichten übereinander, sodass es regelmäßig zu Projektionsphänomenen kommt. Auch in der Konfokalmikroskopie kann die Fokusebene nicht immer präzise durch eine Zellschicht gelegt werden, sofern dies die Gewebearchitektur überhaupt erlauben würde. Es besteht daher stets ein Risiko falsch-positiver Untersuchungsergebnisse.

5. *Grenzen der Messung der Herzfunktion:* Ein Mäuseherz wiegt 0,15 g, misst ca. 4 × 6 mm und schlägt 300–800 mal/min. Der räumlichen und zeitlichen Auflösung von Echokardiographie und „magnetic resonance imaging“ (MRI) sind Grenzen gesetzt. Auch die Präzision der selten eingesetzten LV-Katheterisierung ist endlich. Besonders wenn es um regionale Kontraktionsstörungen geht, sind LV-Funktionsdaten in Kleintiermodellen oft nur begrenzt aussagekräftig.

6. *Problem der kleinen Zahlen:* Die Präzision eines biologischen Experiments hängt u. a. von der Größenordnung der Beobachtungen ab. Je kleiner die Zahlen sind, die analysiert und interpretiert werden müssen, desto eher wird Algorithmus durch Heuristik ersetzt.

Die Möglichkeit falsch-positiver Beobachtungen stets im Auge zu behalten und durch geeignete Experimente zu minimieren, ist Pflicht jedes Wissenschaftlers. Gemäß der neuzeitlichen Wissenschaftstheorie gilt eine Arbeitshypothese („MSC können Kardiomyozyten bilden“) dann als angenommen, wenn die entsprechende Nullhypothese („MSC können keine Kardiomyozyten bilden“) mit an Sicherheit

grenzender Wahrscheinlichkeit widerlegt wurde. Es muss also konsequent versucht werden, die Nullhypothese zu bestätigen („MSC bilden keine Kardiomyozyten“). Nur wenn dies partout nicht gelingt, ist die Nullhypothese abgelehnt und die Arbeitshypothese damit bestätigt. Der stattdessen oft gewählte Ansatz, solange zu experimentieren, bis die Daten die Arbeitshypothese direkt zu bestätigen scheinen, ist dem diametral entgegengesetzt. Einige Arbeitsgruppen haben die Überschätzung der Plastizität somatischer Vorläuferzellen direkt adressiert [28]. Allerdings ist es methodisch wesentlich aufwendiger zu beweisen, dass etwas grundsätzlich nicht möglich ist, als Indizien dafür zu sammeln, dass es evtl. doch möglich sein könnte. Hinzu kommt, dass die „High-impact“-Publikation eines negativen Ergebnisses schwierig und meist mit weniger Ruhm verbunden ist.

» Bedeutung und Akzeptanz der GWP-Prinzipien haben in den letzten Jahren deutlich zugenommen

Zusätzlich zu den oben angegebenen „unbewussten“ Phänomenen, die die Interpretation von Daten verzerren, spielt aber auch die bewusste Manipulation eine Rolle. Bedeutung und Akzeptanz der Prinzipien der „guten wissenschaftlichen Praxis“ (GWP) haben auch durch die zwei Dekaden der „regenerativen Medizin“ deutlich zugenommen. Die Zahl zurückgezogener Publikationen aus diesem Gebiet ist hoch. Die Arbeitsgruppe, die die kardiale Zelltherapie in das Zentrum des Interesses katapultierte, musste mittlerweile 31 Veröffentlichungen zurückziehen [5]. Das traurige Beispiel der STAP-Zellen („stimulus-triggered acquisition of pluripotency“), durch physikalische Stimulation erzeugte pluripotente Stammzellen, die in Wirklichkeit hinzugegebene embryonale Stammzellen waren, wird einigen noch in Erinnerung sein [18]. Auch deutsche Forscher haben mit der vorgeblichen Isolation pluripotenter Stammzellen aus humanem Hodengewebe zu dieser Entwicklung beigetragen [6].

Nicht alles aus dieser Periode jedoch war bzw. ist wertlos. Zuallererst ist hier die Entwicklung induzierter pluripotenter Stammzellen (iPSC) zu nennen, die zwar

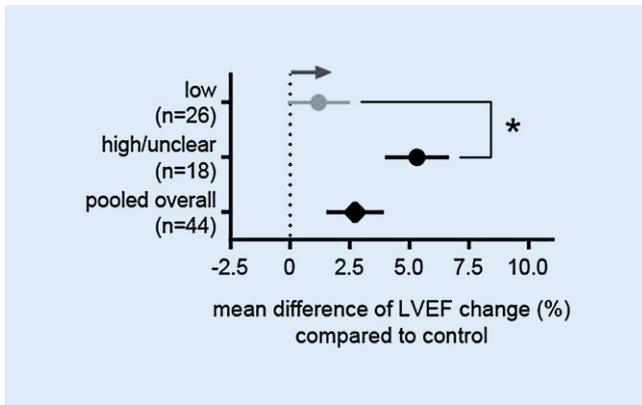


Abb. 2 ▲ „Risk of performance bias“ in 44 klinischen Studien zur kardialen Zelltherapie bei Patienten mit Herzinsuffizienz (eigene Analyse). In Studien, deren Bias-Risiko als niedrig („low“) eingeschätzt wurde ($n = 26$), betrug die durchschnittliche Steigerung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) ca. 1 %. In Studien, deren Bias-Risiko hoch oder unklar war („high/unclear“), betrug die durchschnittliche LVEF-Steigerung ca. 6 %. * $p < 0,05$

noch keinen direkten Einfluss auf die Behandlung von Herzerkrankungen nimmt, aber als robustes Verfahren völlig neue wissenschaftliche Ansätze eröffnet hat.

In der Klinik. Wesentlich bedeutsamer für die öffentliche Wahrnehmung der kardialen Zelltherapie waren jedoch die zahlreichen klinischen Studien, wobei viele dieser Aktivitäten eigentlich nicht als systematische „Studien“ bezeichnet werden können. Die damalige Arbeitsgruppe in Rostock gehörte zu den ersten, die CD133⁺-Knochenmarkszellen im Rahmen einer Bypass-Operation intramyokardial injizierten. Die regulatorischen Voraussetzungen bestanden im Wesentlichen aus einem Votum der örtlichen Ethikkommission, der Einwilligung der Patienten und dem Vorhandensein eines zertifizierten Reinraumlabor für die Aufbereitung des Zellprodukts (meist in der Hämatonkologie). Wie zahlreiche andere Veröffentlichungen in dieser Zeit konnte 2003 berichtet werden, dass nach einer Zelltherapie (hier im Zusammenhang mit der Bypass-Chirurgie) keine unerwünschten Wirkungen auftraten und sich die LV-Funktion und Symptomatik in der kleinen Patientengruppe verbesserten [25]. Ähnliches galt für die intrakoronare Zellinjektion im subakuten Myokardinfarkt, die üblicherweise aber ebenfalls mit einer Revaskularisierung verbunden war.

Als nach einiger Zeit die ersten kontrollierten Studien erschienen, von denen viele nicht oder nur teilweise verblindet oder randomisiert waren, wurde die La-

ge zunehmend unübersichtlich. In einigen Studien war das Outcome in der Zelltherapiegruppe dem der Kontrollgruppe überlegen, in anderen nicht, und dies oft in Abhängigkeit von verschiedenen Formen des Bias (Abb. 2). Methodische Details wie das Verfahren zur Bestimmung der LV-Funktion (Echokardiographie vs. MRI), das genaue Timing nach Myokardinfarkt oder Unterschiede zwischen den Zellprodukten wurden angeführt, um diese Diskrepanzen zugunsten der Zelltherapie zu erklären. Nachdem die Ergebnisse größerer, multizentrischer Studien bekannt wurden, wurde die Euphorie etwas gedämpft. Dies hinderte aber viele nicht daran, oft in Zusammenarbeit mit kleinen und mittleren Unternehmen neue, „potentere“ Zellprodukte klinisch zu testen. Die etablierte Pharmaindustrie („big pharma“) hielt sich jedoch auffallend zurück. Noch 2016 wurde in *The Lancet* eine klinische Studie veröffentlicht, die einen „signifikanten Unterschied“ zwischen Zelltherapie- und Kontrollgruppe propagierte [20]. Dort fällt auf, dass sich kein einzelner der erhobenen Parameter signifikant zwischen den Gruppen unterschied. Nur nachdem mehrere Variablen zu einem „composite endpoint“ zusammengefasst und auf komplexe Weise statistisch analysiert wurden, ergab sich ein p-Wert von 0,04 zugunsten der Zelltherapiegruppe. Ein Composite endpoint an sich ist nichts Ungewöhnliches. Es fällt jedoch auf, dass, wie in einem Register für klinische Studien dokumentiert, Endpunkt und Analyseverfahren erst nach Abschluss

der Studie, einige Tage vor Einreichung des Manuskripts in das Studienprotokoll aufgenommen wurden. Wer etwas weiter recherchiert, findet übrigens heraus, dass der federführende Autor auch die Veröffentlichung einer der ersten Studien zur „coronavirus disease 2019“ (COVID-19) verantwortete, die kurz nach ihrem Erscheinen zurückgezogen werden musste [12].

Auch der damalige zelltherapeutische Ansatz, die Transplantation autologer CD133⁺-Knochenmarkszellen, hielt einer weiteren klinischen Evaluierung nicht stand. Die in Abb. 3 zusammengefassten Ergebnisse zeigen, dass nach der initialen Phase-I-Anwendung [25] in der ersten kontrollierten Studie noch eine signifikante Verbesserung der LVEF im Vergleich zur Kontrollgruppe erkennbar war [24]. Allerdings konnten in dieser Studie weder eine Knochenmarkaspiration noch eine Placeboinjektion durchgeführt werden, sodass sie letztlich nicht verblindet war. Weder in der späteren, doppelblinden CARDIO133-Studie [15] noch in der multizentrischen PERFECT-Studie [26] ließ sich im Verlauf ein relevanter Unterschied in der globalen LV-Funktion zwischen Zelltherapie- und Placebogruppe nachweisen. Dementsprechend wurde dieser Ansatz nach ca. 15 Jahren intensiver präklinischer und klinischer Forschung nicht weiter verfolgt.

Nachdem deutlich geworden war, dass die Plastizität somatischer Vorläuferzellen in Bezug auf die Kardiomyozytogenese überschätzt worden war, wurden zur weiteren Rechtfertigung klinischer Studien alternative Wirkungsmechanismen postuliert. Angiogenese, Immunmodulation, parakrine Effekte sezernierter Faktoren, antiapoptotische Effekte und einiges mehr wurden zur Erklärung der positiven Effekte der Zelltherapie herangezogen. An und für sich sind in der klinischen Medizin Mechanismen sekundär. Es gilt „Wer heilt, hat recht“. Problematisch war allerdings, dass sich die Heilung nicht einstellen wollte.

Eine vielbeachtete Metaanalyse kontrollierter klinischer Studien zur kardialen Zelltherapie erschien 2014 [16]. Die Autoren untersuchten alle eingeschlossenen Veröffentlichungen minutiös auf kleine Fehler und Ungereimtheiten. Diese sind bei komplexen Untersuchungen kaum zu

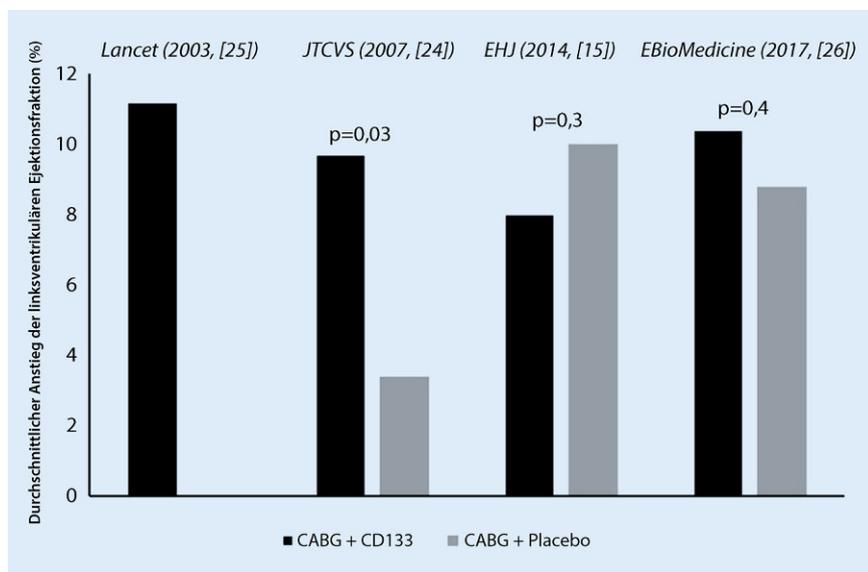


Abb. 3 ▲ Ergebnisse 4 klinischer Studien aus Rostock und Berlin, in denen CD133⁺-Knochenmarkszellen im Rahmen der koronaren Bypass-Chirurgie intramyokardial appliziert wurden. Dargestellt ist der durchschnittliche Anstieg der linksventrikulären Ejektionsfraktion (%) in der Zelltherapie- („coronary artery bypass graft“ [CABG] + CD133⁺-Zellen) und der Kontrollgruppe (CABG + Placebo). Die Mittelwerte wurden sekundär zusammengestellt, daher ist keine Varianz angegeben

vermeiden. Es konnte jedoch eine recht eindeutige Korrelation zwischen der Anzahl der Ungereimtheiten in einer Veröffentlichung und der Größe des beschriebenen Effekts dargestellt werden: Je mehr „Fehler“ in einer Veröffentlichung gefunden wurden, desto größer war der beschriebene Anstieg der LVEF nach Zelltherapie. Diese Analyse bestätigte die Vorbehalte, die zu diesem Zeitpunkt bereits zahlreiche Kliniker und Wissenschaftler gegenüber der kardialen Zelltherapie hegten. Andererseits wurde die DAMASCENE-Studie selbst als „ecological fallacy“ – ökologischer Fehlschluss – kritisiert, weil sich aus der Korrelation kein zwingender kausaler Zusammenhang in den Daten ableiten lässt, und keine Rückschlüsse auf die Qualität einer einzelnen Veröffentlichung gezogen werden können [14]. Diese Kritik ist im Prinzip korrekt. Trotzdem hat die DAMASCENE-Studie einen wichtigen Beitrag dazu geleistet, die kardiale Zelltherapie nach Jahren der oft ungerechtfertigten Euphorie in das richtige, ernüchternde Licht zu rücken.

Warum?

Sind diese Vorgänge überhaupt ungewöhnlich und erwähnenswert? Betrachtet man die Ressourcen, die über viele Jahre

zur Entwicklung eines therapeutischen Ansatzes aufgewendet wurden, der quasi aus dem Nichts kam und nach 2 Jahrzehnten wieder fast komplett verschwunden ist, fällt es schwer, ähnliche Beispiele zu finden. Erwartungen werden in der translationalen Forschung immer wieder enttäuscht. Im Fachgebiet der Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie waren dies beispielsweise die Latissimus-dorsi-Kardiomyoplastie oder die transmyokardiale Laserrevaskularisation (TMLR). Beide haben für einige Jahre eine größere Zahl von Wissenschaftlern innerhalb der Community beschäftigt, bevor sie mangels klinischer Effektivität verschwanden. Mit der Xenotransplantation beschäftigt sich seit vielen Jahren ein kleiner, exklusiver Kreis an Forschern, translationale Ergebnisse lassen aber weiter auf sich warten.

Andere, anfänglich kritisch beäugte Innovationen wie die Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI), die Kunstherztherapie oder die endovaskuläre Chirurgie wurden zu Erfolgsgeschichten, nachdem sie anfänglich nur von wenigen überzeugten „Insidern“ vorangetrieben wurden. Allen diesen Entwicklungen gemeinsam war oder ist, dass sie grundsätzlich plausibel erscheinen. Das zugrunde liegende Konzept ist für jeden nachvollziehbar, und die Hürden, die auf dem Weg

zum Erfolg überwunden werden müssen, sind weitestgehend vorhersehbar. Diese Bedingungen treffen auf die kardiale Zelltherapie – wenn überhaupt – nur sehr eingeschränkt zu:

1. Ist es plausibel, dass das Myokard eine relevante intrinsische Regenerationskapazität besitzt; Nischen voller multipotenter Vorläufer- oder „Stammzellen“? Wäre dieses Regenerationspotenzial nicht schon länger aufgefallen, so wie z.B. das der Leber?

2. Ist es überhaupt denkbar, dass „neue“ Zellen in ein Organ, das aus höchstspezialisierten Zellen besteht, die in einer komplexen Architektur angeordnet sind, fest miteinander in Verbindung stehen und lebenslang ohne Pause eine beträchtliche mechanische Leistung erbringen müssen, integriert werden können?

3. Wenn auch nur die geringste mitotische Aktivität bestünde, müssten nicht zumindest gelegentlich primäre kardiomyozytäre Malignome auftreten?

4. Kann erwartet werden, dass in einem ischämischen Gewebe, in dem zuvor Millionen von Zellen untergegangen sind und in dem fundamentale Umbauprozesse (Narbenbildung) ablaufen, neue kontraktile Zellen jemals Fuß fassen können?

5. Kann erwartet werden, dass die Funktion eines Organs, das auf eine Einschränkung seiner beträchtlichen Durchblutung sofort mit Funktionsverlust und in kurzer Zeit mit Zelltod reagiert, durch Aufbringen eines „gezüchteten“ Patch auf das Epikard relevant verbessert wird?

Wenn diese Fragen allesamt mit „Nein“ oder zumindest „eher nicht“ beantwortet werden müssen, wie konnte man dann jemals das Konzept der kardialen Zelltherapie für plausibel und einer Überprüfung wert erachten?

Die psychologischen Mechanismen, die dazu führen, dass viele erfahrene Wissenschaftler und Kliniker ein derart wenig plausibles Konzept mit ganzer Kraft und teilweise unlauteren Mitteln für lange Zeit verfolgen, können hier nicht geklärt werden. Erwähnt werden nur begrenzte interdisziplinäre Vorkenntnisse (Kardiologie/Herzchirurgie – Hämatologie – Stammzellbiologie), übermäßiger Ehrgeiz, wirtschaftliche Interessen, Konkurrenzdruck, Innovationsdruck, Publikationszwang, erleichterte Publikationsmöglichkeit (Inter-

net, „open access“, „predatory journals“ etc.) und anfänglich niedrige regulatorische Hürden. Auch die gestiegene mediale Aufmerksamkeit und die Beschleunigung der Informationsverbreitung spielen sicher eine Rolle.

Lost in translation

Ein großer Teil der ursprünglichen Erwartung und Begeisterung hinsichtlich der kardialen Zelltherapie ist tatsächlich im Laufe der Translation verloren gegangen. Dies war unvermeidlich, da viele der Erwartungen zu hoch und unrealistisch waren. Um Ähnliches in Zukunft zu vermeiden, sollten sich Forscher immer wieder die folgenden Fragen stellen und beantworten:

1. Ist das, was ich mit meiner Forschung anstrebe, plausibel? Gibt es bei anderen Säugetieren ähnliche Phänomene? Ist es mit den Naturgesetzen, der klinischen Erfahrung und dem Wissen anderer Disziplinen in Einklang zu bringen?

2. Ist der Fortschritt, den ich erzielen möchte oder bereits erzielt habe, für den Patienten relevant?

3. Besitze ich ausreichende Vorkenntnisse, um auch die fachfremden Aspekte meiner Forschung kritisch beurteilen zu können?

4. Bin ich wirklich überzeugt von meiner Idee bzw. meiner Hypothese oder folge ich lediglich dem „Mainstream“?

5. Bin ich bei der Interpretation meiner Forschungsergebnisse unbeeinflusst von äußeren Faktoren wie Erfolgsdruck, der Meinung meines Umfelds/meiner Vorgesetzten oder dem Interesse der Industrie?

6. Hinterfrage ich die Validität meiner Forschungsergebnisse immer wieder kritisch? Versuche ich, die Nullhypothese zu widerlegen oder die Arbeitshypothese zu bestätigen?

7. Kann ich ein „negatives“ Ergebnis, auch wenn ich anderes erhofft hatte, akzeptieren und kommunizieren?

Wenn diese Fragen mit „Ja“ beantwortet werden können, sollte einer soliden, sinnvollen und befriedigenden Forschungsaktivität nichts im Wege stehen. Fehlentwicklungen wie die der kardialen Zelltherapie sollten dann ausgeschlossen sein.

Ausblick

Auch wenn sie etwas an Aufmerksamkeit eingebüßt hat und andere Themen wie z. B. „künstliche Intelligenz“ sich in den Vordergrund drängen, verdienen einige Aspekte der kardialen Zelltherapie bzw. myokardialen Regeneration weiterhin Aufmerksamkeit. Die klinische Translation der Zelltherapie mit aus iPSC abgeleiteten Kardiomyozyten steckt noch in den Kinderschuhen. Einige wenige klinische Studien sind weltweit in Vorbereitung bzw. in der Rekrutierungsphase, teilweise allerdings wieder mit gezielter Stimulation des öffentlichen Interesses, bevor Ergebnisse vorliegen [1]. Allerdings ist die Umsetzung wesentlich komplexer als die der Transplantation autologer Knochenmarkzellen. Da es sich hier um erregbare bzw. spontan depolarisierende Zellen handelt, muss auch das Risiko von Arrhythmien bedacht werden. Eine umfassende präklinische Testung in verschiedenen Krankheitsmodellen im Großtier ist bislang ebenfalls nur teilweise erfolgt. Die grundlagenwissenschaftliche Auseinandersetzung mit der erstaunlichen kardialen Regenerationskapazität von Amphibien, Reptilien und manchen Fischen sowie der Versuch, diese auf das Säugetiermyokard zu übertragen, ist eine hochinteressante Thematik. Einzelne Aspekte wie die Manipulation der Zyklinexpression zur Reinduktion mitotischer Aktivität in Kardiomyozyten oder die direkte Transdifferenzierung von z. B. Fibroblasten in Zellen mit myozytärem Phänotyp unter dem Einfluss spezifischer Transkriptionsfaktoren wurden bzw. werden bereits intensiv bearbeitet. Wahrscheinlich müssen diese Ansätze zusammengeführt und ergänzt werden, bevor von relevanter Regeneration des Myokards gesprochen werden kann.

Fazit

- Die Geschichte der kardialen Zelltherapie ist reich an Verwerfungen und Enttäuschungen. Derartiges war und ist jedoch vermeidbar.
- Wenn die Grundsätze der guten wissenschaftlichen Praxis konsequent angewendet und jedes Ergebnis zunächst kritisch hinterfragt wird, kann noch viel sinnvolle Forschungsarbeit zum Wohle der Patienten geleistet werden.

- Es darf lediglich nicht vergessen werden, dass es nicht darum geht, einem bestimmten wissenschaftlich-therapeutischen Konzept mit allen Mitteln Erfolg zu verschaffen, sondern darum, Krankheit zu lindern oder zu heilen, in dem getan wird, was auch immer dafür nötig ist.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. Christof Stamm

Deutsches Herzzentrum Berlin
Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin,
Deutschland
stamm@dhzb.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. C. Stamm gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden vom Autor keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Universitätsmedizin Göttingen (2021) „Herz-pflaster“ aus Stammzellen zur Reparatur des Herzmuskels bei Herzschwäche geht in weltweit erste klinische Prüfung (09.02.2021). <https://herzzentrum.umg.eu/ueber-uns/infos-medien/presseinformationen-news/news-details/news-detail/detail/news/herzpflaster-aus-stammzellen-zur-reparatur-des-herzmuskels-bei-herzschwaeche-geht-in-weltweit-erste/>. Zugegriffen: 09.02.2021
2. Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D et al (2003) Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. *Cell* 114:763–776
3. Bergmann O, Bhardwaj RD, Bernard S et al (2009) Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. *Science* 324:98–102
4. Bolli R, Chugh AR, D’Amario D et al (2011) Cardiac stem cells in patients with ischaemic cardiomyopathy (SCIPIO): initial results of a randomised phase 1 trial. *Lancet* 378:1847–1857
5. Chien KR, Frisen J, Fritsche-Danielson R et al (2019) Regenerating the field of cardiovascular cell therapy. *Nat Biotechnol* 37:232–237

6. Conrad S, Renninger M, Hennenlotter J et al (2008) Generation of pluripotent stem cells from adult human testis. *Nature* 456:344–349
7. Fisher SA, Doree C, Mathur A et al (2016) Stem cell therapy for chronic ischaemic heart disease and congestive heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 12:CD7888
8. Ieda M, Fu JD, Delgado-Olguin P et al (2010) Direct reprogramming of fibroblasts into functional cardiomyocytes by defined factors. *Cell* 142:375–386
9. Kocher AA, Schuster MD, Szabolcs MJ et al (2001) Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. *Nat Med* 7:430–436
10. Laugwitz KI, Moretti A, Lam J et al (2005) Postnatal Isl1+ cardioblasts enter fully differentiated cardiomyocyte lineages. *Nature* 433:647–653
11. Linzbach AJ (1950) The muscle fiber constant and the law of growth of the human ventricles. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med* 318:575–618
12. Mehra MR, Desai SS, Kuy S et al (2020) Retraction: cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19. *N Engl J Med* 382:2582
13. Menasche P, Hagege AA, Scorsin M et al (2001) Myoblast transplantation for heart failure. *Lancet* 357:279–280
14. Moye L (2014) DAMASCENE and meta-ecological research: a bridge too far. *Circ Res* 115:484–487
15. Nasser BA, Ebell W, Dandel M et al (2014) Autologous CD133+ bone marrow cells and bypass grafting for regeneration of ischaemic myocardium: the Cardio133 trial. *Eur Heart J* 35:1263–1274
16. Nowbar AN, Mielewicz M, Karavassilis M et al (2014) Discrepancies in autologous bone marrow stem cell trials and enhancement of ejection fraction (DAMASCENE): weighted regression and meta-analysis. *BMJ* 348:g2688
17. Oberpriller JO, Oberpriller JC (1974) Response of the adult newt ventricle to injury. *J Exp Zool* 187:249–253
18. Obokata H, Wakayama T, Sasai Y et al (2014) Retraction: stimulus-triggered fate conversion of somatic cells into pluripotency. *Nature* 511:112
19. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S et al (2001) Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 410:701–705
20. Patel AN, Henry TD, Quyyumi AA et al (2016) Ixmyelocel-T for patients with ischaemic heart failure: a prospective randomised double-blind trial. *Lancet* 387:2412–2421
21. Qian L, Berry EC, Fu JD et al (2013) Reprogramming of mouse fibroblasts into cardiomyocyte-like cells in vitro. *Nat Protoc* 8:1204–1215
22. Qian L, Huang Y, Spencer CI et al (2012) In vivo reprogramming of murine cardiac fibroblasts into induced cardiomyocytes. *Nature* 485:593–598
23. Reinecke H, Zhang M, Bartosek T et al (1999) Survival, integration, and differentiation of cardiomyocyte grafts: a study in normal and injured rat hearts. *Circulation* 100:193–202
24. Stamm C, Kleine HD, Choi YH et al (2007) Intramyocardial delivery of CD133+ bone marrow cells and coronary artery bypass grafting for chronic ischemic heart disease: safety and efficacy studies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 133:717–725
25. Stamm C, Westphal B, Kleine HD et al (2003) Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration. *Lancet* 361:45–46

Cardiac cell therapy—Lost in translation?

Cardiac cell therapy covers more than two decades of tumultuous history. In this period of time, the perception of the heart as an organ consisting of a fixed number of terminally differentiated cardiomyocytes fundamentally changed. Suddenly, the myocardium was (or is) considered to be regenerative by intrinsic progenitor cells, inducible proliferation, and in particular by exogenic transplanted cells. While the clinical translation of real cardiomyocytes obtained by cellular reprogramming has progressed only slowly, a multitude of clinical studies were carried out with cell products of somatic origin. This was mostly based on assumptions and experimentally acquired data with respect to the plasticity of adult precursor cells that, in retrospect, lacked validity. Accordingly, on closer inspection the results of the clinical studies were not convincing but they were nevertheless often presented and viewed in a very optimistic light. Today, cardiac cell therapy with cells of a somatic origin is considered to have failed. Recapitulating the stages of this era can help recognize and avoid such undesirable developments in the future.

Keywords

Heart failure · Cell transplantation · Myocardium · Stem cells · Regeneration

26. Steinhoff G, Nesteruk J, Wolfen M et al (2017) Cardiac function improvement and bone marrow response: outcome analysis of the randomized PERFECT phase III clinical trial of intramyocardial CD133(+) application after myocardial infarction. *EBioMedicine* 22:208–224
27. Strauer BE, Brehm M, Zeus T et al (2001) Intracoronary, human autologous stem cell transplantation for myocardial regeneration following myocardial infarction. *Dtsch Med Wochenschr* 126:932–938
28. Sultana N, Zhang L, Yan J et al (2015) Resident c-kit(+) cells in the heart are not cardiac stem cells. *Nat Commun* 6:8701
29. Taylor DA, Atkins BZ, Hungspreugs P et al (1998) Regenerating functional myocardium: improved performance after skeletal myoblast transplantation. *Nat Med* 4:929–933
30. The Lancet Editors (2019) Retraction: Cardiac stem cells in patients with ischaemic cardiomyopathy (SCIPIO): initial results of a randomised phase 1 trial. *Lancet* 393:1084
31. Zak R (1973) Cell proliferation during cardiac growth. *Am J Cardiol* 31:211–219
32. Zylka-Menhorn V (1997) Forschungsbetrug – Fall Herrmann/Brach: Gutachter bestätigen den dringenden Verdacht der Manipulation. *Dtsch Arztebl* 94:A-2716