

Gefäßmedizin

Zeitschrift für

Bildgebende Diagnostik • Gefäßbiologie • Gefäßchirurgie •
Hämostaseologie • Konservative und endovaskuläre Therapie •
Lymphologie • Neurologie • Phlebologie

Therapeutische Angiogenese bei PAVK - quo vadis?

Kirchmair R

Zeitschrift für Gefäßmedizin 2011;

8 (2), 9-13

Homepage:

www.kup.at/gefaessmedizin

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

**Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
für Phlebologie und
dermatologische Angiologie**



**Offizielles Organ des Österreichischen
Verbandes für Gefäßmedizin**



**Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für
Internistische Angiologie (ÖGIA)**



Indexed in EMBASE/COMPENDEX/GEOBASE/SCOPUS

SITZ GUT, TUT GUT!

EINFACH SCHLUSS MIT
HÄMORRHOIDALLEIDEN!

EASY-TO-USE
AKUT
THERAPIE

✓ Einfache Einnahme

✓ Auf eine Akut-Therapie abgestimmt

✓ Wirkt gezielt von innen



Eine Innovation von Dioscomb®, **Österreichs Nr. 1** bei Venenpräparaten*

*IQVIA Hinausverkauf aus der Apotheke in Einheiten YTD Dezember 2024

Fachkurzinformation: Bezeichnung des Arzneimittels: Dioscomb® 1000 mg Filmtabletten; **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 Filmtablette enthält 1000 mg mikronisierte Flavonoide, bestehend aus 900 mg Diosmin und 100 mg anderen Flavonoiden, dargestellt als Hesperidin. Sonstige Bestandteile: Tablettenkern: Magnesiumstearat, Talkum, Maisstärke, Gelatine, mikrokristalline Zellulose (Typ 102). Filmüberzug: Eisenoxid rot (E172), Eisenoxid gelb (E172), Macrogol 3350, partiell hydrolysiertes Poly(vinylalkohol) (E1203), Titandioxid (E171), Talkum (E553b), Maltodextrin, Guargalactomannan (E412), Hypromellose (E464), mittelkettige Triglyzeride. **Anwendungsgebiete:** Dioscomb ist bei Erwachsenen angezeigt zur Behandlung von chronischer Veneninsuffizienz der unteren Extremitäten bei folgenden funktionellen Symptomen: schwere Beine und Schwellungen, Schmerzen, nächtliche Krämpfe der unteren Extremitäten. Symptomatische Behandlung von akuten Hämorrhoidalbeschwerden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Kapillarstabilisierende Mittel; Bioflavonoide, Diosmin, Kombinationen. ATC-Code: C05CA53. **Inhaber der Zulassung:** ExtractumPharma zrt. H-1044 Budapest, Megyeri út 64. **Zulassungsnummer:** 141737 **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezeptfrei, apothekenpflichtig. **Stand der Information:** 07/2024; **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft, Stillzeit und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** Über Wirkung und mögliche unerwünschte Wirkungen dieses Arzneimittels informieren Gebrauchsinformation, Arzt oder Apotheker.

ERWO
P H A R M A

Therapeutische Angiogenese bei PAVK – quo vadis?

R. Kirchmair

Kurzfassung: Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit sind oft asymptomatisch, jedoch weist eine, wenn auch prozentuell geringe, so doch signifikante Anzahl von Patienten eine schwere Minderdurchblutung mit Ruheschmerzen und/oder Gewebsdefekten auf. Die therapeutischen Möglichkeiten sind bei dieser kritischen Extremitätenischämie oft limitiert und daher ist die Prognose für das betroffene Bein meist schlecht und die Mortalität der Patienten hoch. In der vergangenen Dekade wurden mehrere Faktoren, die die Neubildung von Blutgefäßen induzieren, sogenannte angiogenetische Zytokine, in Tiermodellen und in klinischen Studien am Menschen getestet. Obwohl die Ergebnisse initial sehr erfolgversprechend waren, zeigte eine kürzlich durchgeführte Phase-III-Gentherapiestudie mit Fibroblast-Growth-Faktor-1 keinen Unterschied zwischen Placebo und Verum. Neben angiogenetischen Faktoren wur-

den auch Studien mit Zellen durchgeführt, um die Durchblutung bei diesen Patienten zu verbessern. Wenn auch die Ergebnisse erfolgversprechend sind, ist das Design dieser Studien doch sehr heterogen, sodass auch in diesem Bereich große, randomisierte Studien zu fordern sind, um die Wirksamkeit dieser Therapie zweifelsfrei nachzuweisen.

Schlüsselwörter: Therapeutische Angiogenese, periphere arterielle Verschlusskrankheit, kritische Extremitätenischämie, Gentherapie

Abstract: The Future of Therapeutic Angiogenesis in the Treatment of Peripheral Arterial Disease. Peripheral arterial disease often is asymptomatic however a small but significant portion of patients suffers from severe blood perfusion defects resulting in rest pain and/or skin defects. In these patients with criti-

cal limb ischemia therapeutic measures are limited and therefore prognosis of the limb is bad and mortality is high. The last decade several factors which induce the growth of new blood vessels (so-called angiogenic cytokines) were tested in pre-clinical models and in human trials. While first results were very promising, a recently performed phase-III study using gene therapy encoding for fibroblast growth factor-1 was negative. Beside angiogenic molecules also cell-therapy was tested to improve blood perfusion in these patients. Although the data of these studies are promising, design of studies is very heterogenous and large randomized trials are necessary to unequivocally show the benefit of this therapy. **Z Gefäßmed 2011; 8 (2): 9–13.**

Key words: therapeutic angiogenesis, peripheral arterial disease, critical limb ischemia, gene therapy

■ Einleitung

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) ist eine sehr häufige Krankheit, man schätzt die Prävalenz je nach Untersuchung auf 3–30 % [1]. Die Einteilung der PAVK erfolgt nach dem klinischen Schweregrad in Fontaine-Stadien I–IV. Die klinisch asymptomatische PAVK (Fontaine Stadium I) ist mit 70–80 % am häufigsten, während sich das Stadium Fontaine II (10–20 % der Patienten mit PAVK) durch Claudicatio intermittens auszeichnet – das sind belastungsabhängige Schmerzen der unteren Extremität, die in Ruhe nach kurzer Zeit sistieren. Falls es durch diese Beschwerden zu einer spürbaren Einschränkung der Lebensqualität des Patienten kommt („Life-style-Limitierung“), ist eine Therapie, üblicherweise mittels perkutaner transluminaler Angioplastie (PTA), anzustreben.

Bei einem geringen Prozentsatz (3–5 %) der PAVK-Patienten kann es auch zur kritischen Extremitätenischämie („critical limb ischemia“, CLI) mit Ruheschmerzen (Stadium Fontaine III) oder Gewebsdefekte wie Ulzera und Nekrosen (Stadium Fontaine IV) kommen. Man schätzt die Inzidenz dieser Erkrankung auf etwa 500–1000 pro 1 Million. Die Prognose der CLI ist trotz verbesserter chirurgischer und interventioneller Techniken, wie krurale Bypässe oder PTA auch im Bereich der Unterschenkelarterien, nach wie vor nicht zufriedenstellend. Ein Jahr nach Diagnosestellung leben nur mehr 45 % der Patienten ohne Amputation, eine effektive Revaskularisation mit weitgehendem Abklingen der Symptome gelingt nur bei 25 % der Patienten. Auch in neueren Studien erreichen

noch immer zwischen 35 % und 50 % der Patienten den Endpunkt Major-Amputation oder Tod nach 1 Jahr. Zusätzliche Therapieoptionen sind bei dieser Erkrankung deshalb dringend notwendig.

Neben den Fontaine-Stadien kann eine andere Einteilung der PAVK nach den Rutherford-Stadien erfolgen. Der Unterschied zu den Fontaine-Stadien ist die weitere Unterteilung der Claudicatio intermittens (Fontaine II) in 3 Stadien (leichte, mittelschwere und schwere Claudicatio) und des Stadiums IV nach Fontaine in 2 Schweregrade. Stadium Rutherford 5 bezeichnet geringe ischämische Gewebsdefekte, während Rutherford 6 durch schwere Defekte über den Vorfuß hinaus charakterisiert ist. Diese Einteilung erscheint klinisch sehr sinnvoll, da besonders Patienten mit Rutherford-Stadium-6 kurzfristig von Major-Amputationen bedroht sind.

■ Grundlagenforschung

Die Neubildung von Blutgefäßen kann durch Aussprossung von Kapillaren aus dem bereits bestehenden Kapillarbett (Angiogenese), durch Neubildung von Arteriolen und Arterien (Arteriogenese) oder durch im Blut zirkulierende endotheliale Vorläuferzellen (Vaskulogenese) erfolgen [2]. Es gibt eine Reihe von Faktoren, die diese Prozesse induzieren, am besten charakterisiert sind der „Vascular Endothelial Growth Factor“ (VEGF) und Vertreter der Familie der „Fibroblast Growth Factors“ (FGF). In Tiermodellen der Extremitätenischämie konnte durch Behandlung mit diesen Faktoren eine Besserung der Durchblutung und eine Zunahme der Blutgefäßdichte gezeigt werden (therapeutische Angiogenese). Dabei zeigte sich, dass die Applikation dieser Faktoren mittels gentherapeutischer Vektoren wie Plasmide oder Adenoviren der Gabe des entsprechenden Proteins überlegen war. Diese Beobachtung ist wohl dadurch zu erklären, dass gentherapeutische Vektoren eine länger dauernde Expression des jeweiligen Wachstumsfaktors ermöglichen. Neben angio-

Eingelangt am 31. März 2011; angenommen am 03. April 2011

Aus der Universitätsklinik für Innere Medizin I, Innsbruck

Korrespondenzadresse: ao. Univ.-Prof. Dr. Rudolf Kirchmair, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Angiologie, Medizinische Universität Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35; E-Mail: rudolf.kirchmair@i-med.ac.at

Tabelle 1: Therapeutische Angiogenese- Studien bei PAVK.

Studie	Faktor	Patienten (n)	Effekt	Referenz
Phase-1	VEGF-165 Protein i. m.	6; CLI (Buerger's)	Zunahme ABI, Kollateralbildung, Besserung Ulzera, Schmerzen	Isner et al. 1998 [5]
Phase-1	VEGF-165 Plasmid i. m.	9; CLI	Zunahme ABI, Kollateralbildung, Besserung Ulzera, Schmerzen, Gehstrecke	Baumgartner et al. 1998 [6]
PREVENT I Phase-1	E2F decoy, Bypass Graft ex vivo	41; Bypass OP	Reduktion Bypass-Stenose, -Verschluss und -Revision	Mann et al. 1999 [7]
Phase-1	FGF-2-Protein i. a.	13; Claudicatio	Zunahme des Unterschenkel-Blutflusses	Lazarous et al. 2000 [8]
Phase-1	FGF-2-Protein i. v.	24; Claudicatio	Keine Besserung der Gehstrecke; Auftreten Proteinurie	Cooper et al. 2001 [9]
Phase-1	FGF-1-Plasmid i. m.	66; CLI	Besserung TcPO ₂ , ABI, Schmerzen, Ulkusgröße	Comerota et al. 2002 [10]
TRAFFIC Phase-2	FGF-2-Protein i. a.	195; Claudicatio	Besserung Gehstrecke, ABI Tag 90, nicht Tag180	Lederman et al. 2002 [11]
VEGF PAVK Phase-2	VEGF-165 Adenovirus od. Plasmid/Liposomi. a. bei PTA	54; Claudicatio	Zunahme der Gefäßdichte	Makinen et al. 2002 [12]
RAVE Phase-2	VEGF-121Adenovirus i. m.	105; Claudicatio	Keine Besserung der Gehstrecke	Rajagopalan et al. 2003 [13]
Phase-1	VEGF-165 Plasmid i. m.	21; CLI	Besserung ABI, Kollateralbildung, Ulzera, Schmerzen	Shyu et al. 2003 [14]
Phase-1/2	FGF-4-Adenovirus i. m.	13; CLI	Besserung Ruheschmerz	Matyas et al. 2005 [15]
PREVENT III Phase-3	E2F decoy, Bypass Graft ex vivo	1138 Bypass OP	Zunahme der sekundären Bypass-Offenheitsrate; primärer Endpunkt (Zeitpunkt bis Bypass-Verschluss) negativ	Conte et al. 2006 [16]
Phase-1/2	HGF Plasmid i. m.	6; CLI	Besserung Schmerzen, ABI, TcPO ₂ , Ulzera	Morishita et al. 2006 [17]
Phase-1/2	FGF-2-Gelatine-Hydrogel	7; CLI	Besserung Gehstrecke, TcPO ₂ , ABI, Ruheschmerz	Marui et al. 2007 [18]
DELTA-1Phase-2	Del-1-Plasmid i. m.	105; Claudicatio	Keine Besserung (Gehstrecke, ABI)	Grossman et al. 2007 [19]
Phase-1	HIF-1 α /VP16 Adenovirus i. m.	41; CLI	Besserung Schmerzen, Ulzera	Rajagopalan et al. 2007 [20]
WALK Phase-2	HIF-1 α /VP16 Adenovirus i. m.	289; Claudicatio	Kein Unterschied in Gehstrecke	ACC 2009

CLI: critical limb ischemia; E2F: Transkriptionsfaktor E2F; HGF: hepatocyte growth factor; Del-1: developmentally regulated endothelial locus 1; HIF-1 α : hypoxia inducible factor-1 α ; Buerger's: Thrombangitis obliterans Winiwarter-Buerger; i. m.: intramuskulär; i. v.: intravenös; i. a.: intraarteriell; TcPO₂: transkutaner Sauerstoffpartialdruck

genetischen Zytokinen konnten auch mithilfe von Zellen, insbesondere mit endothelialen Vorläuferzellen, positive Ergebnisse in Ischämie modellen im Tierversuch erzielt werden (als exzellente Reviews über präklinische Angiogenese und Vaskulogenese können die Arbeiten von Losordo und Dimmeler empfohlen werden) [3, 4].

Therapeutische Angiogenese: Klinische Studien bei PAVK

Aufgrund der positiven Daten in den tierexperimentiellen Untersuchungen wurde das Therapiekonzept der therapeutischen Angiogenese auch bei Patienten mit schwerer PAVK

und koronarer Herzkrankheit angewandt. Während die ersten Phase-1-Studien mit angiogenetischen Faktoren zur Behandlung der PAVK sehr Erfolg versprechend waren, zeigten Phase-II-Studien bei Patienten mit Claudicatio intermittens nicht die erhoffte Wirkung (siehe Zusammenfassung der Studien mit angiogenetischen Faktoren bei Patienten mit PAVK in Tabelle 1). Offensichtlich sprechen vor allem Patienten mit kritischer Extremitätenischämie auf die Behandlung an, wobei gentherapeutische Vektoren einen Vorteil zu haben scheinen.

Es liegen nun mehrere placebokontrollierte Studien vor, bei denen angiogenetische Faktoren als Gentherapie bei Patienten

Tabelle 2: Therapeutische Angiogenese – größere placebokontrollierte, doppelblinde Studien bei kritischer Extremitätenischämie.

Studie	Faktor	Patienten (n)	Effekt
Groningen; Kusumanto et al. [21]	VEGF-165 Plasmid i. m.	54	Besserung Ulzera und Knöchel-/Arm-Index
TALISMAN; Nikol et al. [22]	FGF-1 Plasmid i. m.	112	Reduktion der Amputationshäufigkeit
HGF-STAT; Powell et al. [23]	HGF Plasmid i. m.	106	Besserung des transkutanen Sauerstoffpartialdrucks
TAMARIS-Phase-3; AHA 2010	FGF-1 Plasmid i. m.	525	Kein Unterschied im primären Endpunkt (Major-Amputation oder Tod)

HGF: hepatocyte growth factor; i. m. intramuskulär

mit kritischer Extremitätenischämie einen Benefit zeigten (Tab. 2). So konnte insbesondere in der TALISMAN-Studie eine Reduktion der Amputationshäufigkeit nachgewiesen werden. Bezüglich potenzieller Nebenwirkungen ergaben die durchgeführten Studien bisher keinen Hinweis auf verstärkte Inzidenz an Tumorerkrankungen oder an proliferativer Retinopathie [24].

Als Folgestudie der TALISMAN-Studie wurden am Meeting der American Heart Association 2010 die Ergebnisse der Phase-III-Studie TAMARIS präsentiert. Das Studienprotokoll war wie bei der TALISMAN-Studie konzipiert (FGF-1-Plasmid-Gentherapie bei Patienten mit kritischer Extremitätenischämie), nur wurde bei der TAMARIS-Studie an über 500 Patienten der kombinierte primäre Endpunkt Major-Amputation über dem Knöchel oder Tod untersucht. Leider brachte diese Studie kein positives Ergebnis, der primäre Endpunkt war in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. In der Zusammenfassung wurde als Interpretation des Unterschieds zwischen Phase-II- und Phase-III-Studie ein Typ-I-Fehler in der TALISMAN-Studie angenommen (Unterschiede in der Amputationshäufigkeit beruhten auf Zufall). Die Gentherapie mit FGF-1-Plasmid scheint also in der Behandlung der kritischen Extremitätenischämie nicht wirksam zu sein. In der abschließenden Analyse muss man jedoch sicherlich noch die Publikation der Daten der TAMARIS-Studie abwarten.

■ Stammzelltherapie bei PAVK

Es gibt auch bereits Untersuchungen bezüglich Stammzelltherapie bei Patienten mit PAVK. Dabei wurden mononukleäre Zellen aus dem Knochenmark (BM-MNC), durch „Granulozyten-colony stimulating factor“ (G-CSF) mobilisierte periphere Stammzellen (PBSC), mononukleäre Zellen aus dem peripheren Blut (PB-MNC) oder nur G-CSF bzw. GM-CSF („Granulozyten/Makrophage-colony stimulating factor“) zur Stammzellmobilisierung verabreicht. Diese Studien sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Bezüglich Sicherheit scheint auch diese Therapie eine günstige Risiko-/Nutzenabwägung zu haben [43]. Insgesamt ist zu sagen, dass die meisten dieser Studien Erfolg versprechend waren, dass jedoch auch in diesem Bereich randomisierte, kontrollierte Studien notwendig sind, um zu zeigen, ob auch die „therapeutische Vaskulogenese“ einen Stellenwert in der Behandlung der PAVK hat. Eine erste solche Studie wurde mit der PROVASA-Studie vor Kurzem publiziert [42]. Patienten mit kritischer

Extremitätenischämie wurden in 2 Gruppen randomisiert: Eine Gruppe erhielt intraarteriell mononukleäre Zellen aus dem Knochenmark, die andere Gruppe Placebo. Nach 3 Monaten erhielten in einer Open-label-Phase aus ethischen Gründen beide Gruppen Knochenmarkszellen. Obwohl der primäre Endpunkt (Verbesserung des Knöchel-/Arm-Index) zwischen den Gruppen nicht unterschiedlich war, zeigte sich doch in den sekundären Endpunkten Wundheilung und Schmerzempfinden in dieser doppelblinden Studie eine signifikante Besserung durch die Knochenmarks-Stammzellen.

■ Ausblick

In Zukunft wird mit zunehmender Lebenserwartung und Zunahme von Erkrankungen wie Diabetes mellitus auch die Häufigkeit von kardiovaskulären Erkrankungen wie der PAVK ansteigen. Insbesondere für Patienten mit chronisch kritischer Extremitätenischämie, die keine Möglichkeit für eine Revascularisation mehr haben, sind neue Therapien dringend notwendig. Therapeutische Angiogenese durch Plasmid-Gentherapie mit Gefäßwachstumsfaktoren wie FGF-1 scheint nun jedoch nach den negativen Ergebnissen der TAMARIS-Studie keine Option zur Behandlung dieser Patienten zu sein. Diese negative Studie (wobei sicherlich zur weiteren Diskussion noch die Publikation abgewartet werden muss) wie auch die negativen Phase-III-Studien AGENT-3 und AGENT-4 bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit [44] werfen sicherlich wichtige Fragen über therapeutische Angiogenese und Gentherapie auf. Warum ist es zu einer Besserung von ischämischen Erkrankungen im Tiermodell gekommen, während dieselben Erkrankungen beim Menschen nicht angesprochen haben? Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass oft präklinische Untersuchungen an jungen, ansonsten gesunden Tieren durchgeführt wurden, während die typischen Patienten mit Gefäßerkrankungen oft älter sind und eine Reihe von Komorbiditäten aufweisen. Zusätzlich ist die Transfektionseffizienz von Gentherapievektoren, auch von Adenoviren, beim Menschen niedriger als im Tiermodell. Ein weiteres Problem ist, dass die Expression des applizierten Gens oft nicht exakt quantifiziert werden kann und dadurch eine genaue Dosierung nicht möglich ist. Auch die Selektion des Gentherapie-Vektors ist ein Diskussionspunkt. Adenoviren rufen üblicherweise als Nebenwirkung einen Immunresponse hervor (so dass Adenoviren nicht mehrfach appliziert werden können), während Plasmidvektoren eine geringe Nebenwirkungsrate haben, aber auch eine sehr geringe Transfektionseffizienz aufweisen.

Tabelle 3: Stammzelltherapie bei PAVK.

Zellen/Faktor	Patienten (n)	Effekt	Referenz
BM-MNC i. m.	69; CLI; inkl Kontrollgruppe	Besserung ABI, TcPO ₂ , Gehstrecke; vermehrte Kollateralenbildung	Tateishi-Yuyama et al. 2002 [25]
BM-MNC i. m.	7; CLI	Besserung Vasodilatation, TcPO ₂ , Gehstrecke, ABI	Higashi et al. 2004 [26]
BM-MNC i. m.	8; CLI	Besserung ABI, TcPO ₂ ; vermehrte Kollateralen- bildung	Saigawa et al. 2004 [27]
Ex-vivo cultured progenitor cells, i. a.	7; CLI	Besserung ABI, TcPO ₂ , Gehstrecke, Vasodilatation	Lenk et al. 2005 [28]
BM-MNC i. m.	10; CLI	Besserung Blutfluss, TcPO ₂ , Schmerzen	Nizankowski et al. 2005 [29]
PBSC i. m.	28; CLI, DM inkl. Kontrollgruppe	Besserung ABI, Ulzera, vermehrte Kollateralen- bildung; verminderte Amputationen	Huang et al. 2005 [30]
PB-MNC i. m. (nach G-CSF)	6; CLI	Besserung Gehstrecke, Ulzera, teilweise ABI	Ishida et al. 2005 [31]
GM-CSF s. c.	36; Claudicatio inkl. Kontrollgruppe	Keine Besserung ABI, Gehstrecke	Van Royen et al. 2005 [32]
PBSC i. m.	92; CLI	Amputationshäufigkeit reduziert (bes. Pat. ohne DM oder Hämodialyse)	Kawamura et al. 2006 [33]
PB-MNC i. m.	29; CLI	Besserung Gehstrecke, Schmerzen, Ulzera	Tateno et al. 2006 [34]
G-CSF s. c.	39; CLI; inkl Kontrollgruppe	Besserung ABI, TcPO ₂ , Symptome	Arai et al. 2006 [35]
Tibiafensterung nach G-CSF s. c.	27; Buerger's	Klinische Besserung (Großteil 2 Fontaine-Stadien); Besserung Ulzera; Kollateralenbildung	Kim et al. 2006 [36]
BM-MNC i. m.	7; Buerger's (obere Extremität)	Besserung Ulzera, Schmerzen, Durchblutung	Koshikawa et al. 2006 [37]
BM-MNC i. m.	8; Buerger's	Besserung Ulzera, Schmerzen; 1 Todesfall, 1 AV-Shunt, 2 klinische Verschlechterungen	Miyamoto et al. 2006 [38]
BM-MNC i. m.	28; Buerger's	Besserung ABI, Gehstrecke, Ulkusheilung, Schmerzen; vermehrte Kollateralenbildung	Durdu et al. 2006 [39]
BM-MNC i. m.	7; CLI; 3 Buerger's	Besserung TcPO ₂ und Beschwerden bei Buerger's-Patienten	Kajiguchi et al. 2007 [40]
BM-MNC i. m. vs. PBSC i. m.	150; CLI	PBSC bei ABI, Ruheschmerz besser als BM-MNC	Huang et al. 2007 [41]
BM-MNC i. a. vs. Placebo Mon. 3; Monat 6 open label BM-MNC	40; CLI; Buerger's	ABI nicht besser; Besserung Schmerzen, Ulkusheilung	Walter et al. 2011 [42]

Buerger's: Thrombangitis obliterans Winiwarter-Buerger; DM: Diabetes mellitus; TcPO₂: transkutaner Sauerstoffpartialdruck; BM-MNC (bone marrow mononuclear cells): mononukleäre Zellen aus dem Knochenmark; PBSC (peripheral blood stem cells): Stammzellen aus peripherem Blut; G-CSF: Granulozyten-colony stimulating factor; GM-CSF: Granulozyten/Makrophage-colony stimulating factor; PB-MNC (peripheral blood mononuclear cells): mononukleäre Zellen aus peripherem Blut

In präklinischen und frühen klinischen Studien sollten wohl bezüglich der Transgen-Expression in Zukunft ausführlichere Untersuchungen durchgeführt werden. Es stellt sich auch die Frage nach Dosis und Dauer der Therapie – möglicherweise ist die Expression eines angiogenetischen Faktors für Tage oder auch Wochen zu wenig für die Behandlung einer Erkrankung, die sich über viele Jahre oder gar Jahrzehnte entwickelte. Einen weiteren Punkt stellt die Patientenselektion dar: Üblicherweise wurden immer Patienten ohne weitere Behandlungsoption in diese Studien eingeschlossen, im Fall der PAVK also Patienten mit ausgeprägten ischämischen Ulzera (Rutherford-Stadium-6). Vielleicht würden eher Patienten mit Rutherford-Stadium-5 oder Patienten mit zusätzlicher Revaskularisation profitieren. Jedenfalls sollte das Rutherford-Stadium in die Charakterisierung der Patienten vor der Ran-

domisierung einfließen, sodass zwischen den Behandlungsgruppen diesbezüglich kein Unterschied besteht.

Schlussendlich könnten auch andere therapeutische Optionen, wie Zelltherapie oder kombinierte Therapieverfahren (Gentherapie mit angiogenetischen Zytokinen verbunden mit Zelltherapie), bei dieser Erkrankung eine Verbesserung erreichen. Die TAMARIS- und die AGENT-3/4-Studien haben jedenfalls gezeigt, dass große randomisierte, placebokontrollierte Studien nötig sind, um definitiv eine klinische Wirksamkeit zu beweisen.

■ Interessenkonflikt

Vortragshonorare (Merck, Sanofi-Aventis), Beratungshonorare (Bayer)

Literatur:

- Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33 (Suppl 1): S1–S75.
- Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat Med* 2000; 6: 389–95.
- Losordo DW, Dimmeler S. Therapeutic angiogenesis and vasculogenesis for ischemic disease: part I: angiogenic cytokines. *Circulation* 2004; 109: 2487–91.
- Losordo DW, Dimmeler S. Therapeutic angiogenesis and vasculogenesis for ischemic disease: part II: cell-based therapies. *Circulation* 2004; 109: 2692–7.
- Isner JM, Baumgartner I, Rau G, et al. Treatment of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) by intramuscular gene transfer of vascular endothelial growth factor: preliminary clinical results. *J Vasc Surg* 1998; 28: 964–73.
- Baumgartner I, Pieczek A, Manor O, et al. Constitutive expression of phVEGF165 after intramuscular gene transfer promotes collateral vessel development in patients with critical limb ischemia. *Circulation* 1998; 97: 1114–23.
- Mann MJ, Whittemore AD, Donaldson MC, et al. Ex-vivo gene therapy of human vascular bypass grafts with E2F decoy: the PREVENT single-centre, randomised, controlled trial. *Lancet* 1999; 354: 1493–8.
- Lazarous DF, Unger EF, Epstein SE, et al. Basic fibroblast growth factor in patients with intermittent claudication: results of a phase I trial. *JACC* 2000; 36: 1339–44.
- Cooper LT Jr, Hiatt WR, Creager MA. Proteinuria in a placebo-controlled study of basic fibroblast growth factor for intermittent claudication. *Vasc Med* 2001; 6: 235–9.
- Comerota AJ, Thom RC, Miller KA, et al. Naked plasmid DNA encoding fibroblast growth factor type 1 for the treatment of end-stage unreconstructible lower extremity ischemia: preliminary results of a phase I trial. *J Vasc Surg* 2002; 35: 930–6.
- Lederman RJ, Mendelsohn FO, Anderson RD, et al. Therapeutic angiogenesis with recombinant fibroblast growth factor-2 for intermittent claudication (the TRAFFIC study): a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2053–8.
- Makinen K, Manninen H, Hedman M, et al. Increased vascularity detected by digital subtraction angiography after VEGF gene transfer to human lower limb artery: a randomized, placebo-controlled, double-blinded phase II study. *Mol Ther* 2002; 6: 127–33.
- Rajagopalan S, Mohler ER 3rd, Lederman RJ, et al. Regional angiogenesis with vascular endothelial growth factor in peripheral arterial disease: a phase II randomized, double-blind, controlled study of adenoviral delivery of vascular endothelial growth factor 121 in patients with disabling intermittent claudication. *Circulation* 2003; 108: 1933–8.
- Shyu KG, Chang H, Wang BW, Kuan P. Intramuscular vascular endothelial growth factor gene therapy in patients with chronic critical leg ischemia. *Am J Med* 2003; 114: 85–92.
- Matyas L, Schulte KL, Dormandy JA, et al. Arteriogenic gene therapy in patients with unreconstructible critical limb ischemia: a randomized, placebo-controlled clinical trial of adenovirus 5-delivered fibroblast growth factor-4. *Hum Gene Ther* 2005; 16: 1202–11.
- Conte MS, Bandyk DF, Clowes AW, et al. Results of PREVENT III: a multicenter, randomized trial of edfoligide for the prevention of vein graft failure in lower extremity bypass surgery. *J Vasc Surg* 2006; 43: 742–51.
- Morishita R, Aoki M, Hashiya N, et al. Safety evaluation of clinical gene therapy using hepatocyte growth factor to treat peripheral arterial disease. *Hypertension* 2004; 44: 203–9.
- Marui A, Tabata Y, Kojima S, et al. A novel approach to therapeutic angiogenesis for patients with critical limb ischemia by sustained release of basic fibroblast growth factor using biodegradable gelatin hydrogel: an initial report of the phase I-IIa study. *Circ J* 2004; 71: 1181–6.
- Grossman PM, Mendelsohn F, Henry TD, et al. Results from a phase II multicenter, double-blind placebo-controlled study of Del-1 (VLT5-589) for intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. *Am Heart J* 2007; 153: 874–80.
- Rajagopalan S, Olin J, Deitcher S, et al. Use of a constitutively active hypoxia-inducible factor-1alpha transgene as a therapeutic strategy in no-option critical limb ischemia patients: phase I dose-escalation experience. *Circulation* 2007; 115: 1234–43.
- Kusumanto YH, van Weel V, Mulder NH, et al. Treatment with intramuscular vascular endothelial growth factor gene compared with placebo for patients with diabetes mellitus and critical limb ischemia: a double-blind randomized trial. *Hum Gene Ther* 2006; 17: 683–91.
- Nikol S, Baumgartner I, Van Belle E, et al. Therapeutic angiogenesis with intramuscular NV1FGF improves amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. *Mol Ther* 2008; 16: 972–8.
- Powell RJ, Simons M, Mendelsohn FO, et al. Results of a double-blind, placebo-controlled study to assess the safety of intramuscular injection of hepatocyte growth factor plasmid to improve limb perfusion in patients with critical limb ischemia. *Circulation* 2008; 118: 58–65.
- Tongers J, Roncalli JG, Losordo DW. Therapeutic angiogenesis for critical limb ischemia: microvascular therapies coming of age. *Circulation* 2008; 118: 9–16.
- Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T, et al. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 427–35.
- Higashi Y, Kimura M, Hara K, et al. Autologous bone-marrow mononuclear cell implantation improves endothelium-dependent vasodilation in patients with limb ischemia. *Circulation* 2004; 109: 1215–8.
- Saigawa T, Kato K, Ozawa T, et al. Clinical application of bone marrow implantation in patients with arteriosclerosis obliterans, and the association between efficacy and the number of implanted bone marrow cells. *Circ J* 2004; 68: 1189–93.
- Lenk K, Adams V, Lurz P, et al. Therapeutic potential of blood-derived progenitor cells in patients with peripheral arterial occlusive disease and critical limb ischaemia. *Eur Heart J* 2005; 26: 1903–9.
- Nizankowski R, Petriczek T, Skotnicki A, Szczeklik A. The treatment of advanced chronic lower limb ischaemia with marrow stem cell autotransplantation. *Kardiologia* 2005; 63: 351–60.
- Huang P, Li S, Han M, Xiao Z, Yang R, Han ZC. Autologous transplantation of granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood mononuclear cells improves critical limb ischemia in diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 2155–60.
- Ishida A, Ohya Y, Sakuda H, et al. Autologous peripheral blood mononuclear cell implantation for patients with peripheral arterial disease improves limb ischemia. *Circ J* 2005; 69: 1260–5.
- van Royen N, Schirmer SH, Atasever B, et al. START Trial: a pilot study on STimulation of ARteriogenesis using subcutaneous application of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as a new treatment for peripheral vascular disease. *Circulation* 2005; 112: 1040–6.
- Kawamura A, Horie T, Tsuda I, et al. Clinical study of therapeutic angiogenesis by autologous peripheral blood stem cell (PBSC) transplantation in 92 patients with critically ischemic limbs. *J Artif Organs* 2006; 9: 226–33.
- Tateno K, Minamino T, Toko H, et al. Critical roles of muscle-secreted angiogenic factors in therapeutic neovascularization. *Circ Res* 2006; 98: 1194–202.
- Arai M, Misao Y, Nagai H, et al. Granulocyte colony-stimulating factor: a noninvasive regeneration therapy for treating atherosclerotic peripheral artery disease. *Circ J* 2006; 70: 1093–8.
- Kim DI, Kim MJ, Joh JH, et al. Angiogenesis facilitated by autologous whole bone marrow stem cell transplantation for Buerger's disease. *Stem Cells* 2006; 24: 1194–200.
- Koshikawa M, Shimodaira S, Yoshioka T, et al. Therapeutic angiogenesis by bone marrow implantation for critical hand ischemia in patients with peripheral arterial disease: a pilot study. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 793–8.
- Miyamoto K, Nishigami K, Nagaya N, et al. Unblinded pilot study of autologous transplantation of bone marrow mononuclear cells in patients with thromboangiitis obliterans. *Circulation* 2006; 114: 2679–84.
- Durdu S, Akar AR, Arat M, Sancak T, Eren NT, Ozyurda U. Autologous bone-marrow mononuclear cell implantation for patients with Rutherford grade II-III thromboangiitis obliterans. *J Vasc Surg* 2006; 44: 732–9.
- Kajiguchi M, Kondo T, Izawa H, et al. Safety and efficacy of autologous progenitor cell transplantation for therapeutic angiogenesis in patients with critical limb ischemia. *Circ J* 2007; 71: 196–201.
- Huang PP, Yang XF, Li SZ, Wen JC, Zhang Y, Han ZC. Randomised comparison of G-CSF-mobilized peripheral blood mononuclear cells versus bone marrow-mononuclear cells for the treatment of patients with lower limb arteriosclerosis obliterans. *Thromb Haemost* 2007; 98: 1335–42.
- Walter DH, Krankenberg H, Balzer JO, et al. Intraarterial administration of bone marrow mononuclear cells in patients with critical limb ischemia: a randomized-start, placebo-controlled pilot trial (PROVASA). *Circ Cardiovasc Interv* 2001; 4: 26–37.
- Al Mheid I, Quyyumi AA. Cell therapy in peripheral arterial disease. *Angiology* 2008; 59: 705–16.
- Henry TD, Grines CL, Watkins MW. Effects of Ad5FGF-4 in patients with angina: an analysis of pooled data from the AGENT-3 and AGENT-4 trials. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1038–46.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung