DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 32, S. 61b; Ausgabe 08 / 1998

Einsatz von Wachstumsfaktoren zur Angioneogenese

Patienten mit myokardialer lschämie oder peripherer arterieller Verschlußkrankheit, die keine geeigneten Kandidaten für eine Bypass-Operation oder perkutane Angioplastie sind, bietet sich möglicherweise in Zukunft eine völlig neue Therapie. In der Zeitschrift Circulation wurden zwei Untersuchungen veröffentlicht, in denen erstmals an Menschen das Prinzip einer therapeutischen Angioneogenese mittels Wachstumsfaktoren angewendet wurde.

In den achtziger Jahren konnten einige dieser Wachstumsfaktoren (Growth factors) entschlüsselt werden. Seit einigen Jahren ist ihre Synthese durch E.-coli-Stämme möglich. Beispiele sind der Fibroblast growth factor (FGF), der Vascular endothelial growth factor (VEGF) sowie Angiopoietin I und II. Diese Faktoren binden über Rezeptoren (z.B. Kdr-Rezeptor) an Endothelzellen und wirken dort mitogen auf Endothel- und/oder auf glatte Muskelzellen von Gefäßen. Zusätzlich hemmen sie den programmierten Zelltod (Apoptose). Sie werden in vivo von Myozyten oder Endothelzellen als Reaktion auf eine lschämie synthetisiert. In Tierversuchen konnte gezeigt werden, daß nach intrakoronarer Applikation das Infarktareal kleiner und die Kollateralisierung der Gefäße stärker ausgeprägt sind. Angiographisch und histologisch wurde gesichert, daß neue Blutgefäße entstehen. Schumacher, B., et al. (Circulation 1998, **97**, 645) vom Klinikum Fulda setzten humanen FGF-l in einer kontrollierten Studie bei 40 Patienten mit koronarer Mehrgefäßerkrankung vor einer elektiven aortokoronaren Bypass-Operation ein; alle hatten eine hochgradige proximale und zusätzlich noch periphere Stenosen im Bereich der linken Koronararterie. Nach Beendigung der Anastomosierung erhielten 20 Patienten eine intramyokardiale Injektion von FGF-l distal der Anastomose. 20 Patienten erhielten nach gleichem Protokoll hitzedenaturierten FGF-I (Kontrollen). Nach 12 Wochen erfolgte eine Kontroll-Angiographie. Es zeigte sich bei den 20 Verum-Patienten im Bereich der Injektion ein Kapillarnetz, das bei der Kontroll-Gruppe nicht nachzuweisen war. Nach FGF-I-Behandlung war eine deutliche Kollateralisierung im Bereich der lnjektionsstelle zu sehen. Die digitale Grauwert-Analyse zeigte einen zwei- bis dreifach gesteigerten Blutfluß. Dieses Therapieprinzip könnte vielleicht in Zukunft hilfreich sein, wenn zusätzliche periphere Koronarstenosen den Revaskulansationserfolg einer Bypass-Operation beeinträchtigen.

Eine andere Arbeitsgruppe von der Tufts University in Boston (Baumgartner, I., et al.: Circulation 1998, **97**, 1114) versuchten bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlußkrankheit (PAVK) eine ähnliche Therapie. Hier wurde nicht direkt der Wachstumsfaktor eingesetzt, sondern die Synthese des VEGF in vivo induziert. Man applizierte von E.-coli-Stämmen gentechnisch synthetisierte Plasmid-DNA, die VEGF kodiert. Zuvor war an einem Patienten gezeigt worden, daß nach intraarterieller Gabe dieser Plasmid-DNA über die stimulierte Synthese von VEGF eine Neubildung von Gefäßen zu erzielen ist.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Eingeschlossen wurden 9 Patienten mit chronischer pAVK. Alle hatten Ruheschmerzen und/oder nicht heilende Ulzera trotz länger als 4 Wochen dauernder konservativer Therapie. Operative oder angioplastische Verfahren kamen aufgrund der anatomischen Lokalisation der Stenosen nicht in Betracht. Die Plasmid-DNA wurde mehrere Wochen lang in die betroffenen Extremitäten i.m. injiziert. Als Verlaufsparameter wurden die Plasmakonzentration von VEGF bestimmt, die Blutdruckquotienten Knöchel/Arm kontrolliert sowie Farbfotos der Extremitäten angefertigt. Eine digitale Subtraktionsangiographie erfolgte vor der Behandlung, 4 Wochen nach Beginn und 3 Monate nach der letzten Behandlung. Außerdem wurde eine Magnetresonanz-Angiographie durchgeführt. Die Nachbeobachtungszeit betrug 6 ± 3 Monate.

Die Plasmakonzentrationen von VEGF stiegen signifikant an. Das beweist, daß die Plasmid-DNA-lnjektionen tatsächlich die VEGF-Synthese fördert. Der Knöchel/Arm-Blutdruck-Index verbesserte sich nach 4 Wochen von 0,33 ± 0,05 auf 0,43 ± 0,04 ($p = 0,028$), nach 8 Wochen auf 0,45 ± 0,04 ($p = 0,016$) und nach 12 Wochen auf 0,48 ± 0,03 ($p = 0,017$).

Alle Patienten hatten eine signifikant längere schmerzfreie Gehstrecke. Angiographisch zeigten sich bei 7 von 10 behandelten Beinen neue Kollateralen. Bei zwei Patienten heilte die Gangrän völlig ab; bei weiteren zwei Patienten mußten Zehen amputiert werden, aber die Extremität konnte erhalten werden. Bei drei Patienten ließ sich die Unterschenkelamputation nicht vermeiden; drei Patienten hatten keine Ruheschmerzen mehr. Als Nebenwirkungen waren vereinzelt Ödeme zu beobachten, die aber reversibel waren. Ein mögliches Risiko könnte das Entstehen einer Retinopathie oder von Angiomen sein, was aber bei diesen Patienten nicht beobachtet wurde.

Fazit: Zwei Arbeiten zeigen erstmals an Menschen, daß die Gabe vaskulärer Wachstumsfaktoren bei koronarer Herzkrankheit und peripherer arterieller Verschlußkrankheit die Neubildung von Blutgefäßen anregt. Es sind jedoch noch viele Fragen zu Indikation, Wirksamkeit, Applikationsart und Nebenwirkungen offen, bevor diese Therapie beurteilt werden kann.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.