

STAMCEL THERAPIE LIJKT EFFECTIEF BIJ PERIFEEER VAATLIJDEN

Joop Rosier*

Verbeteren van de doorbloeding is cruciaal bij wonden die zijn ontstaan door perifere vaatlijden. Maar dotteren van de beenarteriën of het aanleggen van een bypass is niet altijd mogelijk. Stamceltherapie is misschien een goed alternatief, zo blijkt uit pilotstudies. Twee grote Nederlandse klinische trials moeten nu uitwijzen of dit echt zo is. Professor Jaap Hamming, hoogleraar Heelkunde in het Leidse LUMC en betrokken bij de trial aldaar, vertelt over de behandeling en het onderzoek.

WAT HOOPT U TE KUNNEN BIJEN MET STAMCEL THERAPIE?

“De behandeling is op dit moment bedoeld voor patiënten met kritische ischemie. Deze patiënten kunnen niet of bijna niet meer lopen, en hebben vaak zelfs in rust al pijn. Ook hebben ze wonden aan het onderbeen die niet genezen. Voor verbetering van hun toestand moet de doorbloeding van het onderbeen worden hersteld. De standaardbehandelingen zijn dotteren of een bypass, maar een kleine groep patiënten komt daar niet meer voor in aanmerking, omdat hun bloedvaten te slecht zijn. We denken dat we bij deze patiënten de doorbloeding kunnen verbeteren door het toedienen van stamcellen. De behandeling is momenteel dus bedoeld voor een kleine groep patiënten. Maar als stamceltherapie succesvol blijkt te zijn, wordt het misschien wel een standaardbehandeling, net als dotteren en een bypass-operatie, en dan komen er veel meer patiënten voor in aanmerking.”

WAT VOOR ONDERZOEK IS ER TOT NU GEDAAN NAAR STAMCEL THERAPIE BIJ PERIFEEER VAATLIJDEN?

“Er zijn internationaal studies gedaan bij kleine groepen patiënten. In die studies is de behandeling uitgetoetst. Daaruit is gebleken dat stamceltherapie veilig is en geen problemen oplevert. Ook lijkt het erop dat de behandeling bij een groot deel van de patiënten werkt. Hier in Leiden hebben we zo'n studie gedaan bij 27 patiënten, in de meeste andere studies gaat het om kleinere groepen van zo'n tien tot vijftien patiënten. Verder is in Japan in 2002 het tot nu toe enige gerandomiseerde

onderzoek met een controlegroep gedaan, met een onderzoekspopulatie van in totaal 45 patiënten.”

WAT ZIJN DE EFFECTEN VOOR DE PATIËNT ALS HET GAAT OM DE WONDGENEZING, DE PIJN EN HET KUNNEN LOPEN?

“Bij kritische ischemie is de kwaliteit van leven heel slecht en is amputatie vaak de enige mogelijkheid. Uit het onderzoek tot nu toe lijkt de behandeling bij de helft van deze patiënten succesvol te zijn. Ze komen uit de kritieke situatie: wonden genezen, patiënten die niet konden lopen kunnen weer lopen, patiënten die weinig konden lopen kunnen meer lopen. In rust is er helemaal geen pijn meer, en dat betekent ook dat een patiënt niet meer 's nachts wakker wordt van de pijn. Het zijn echt aanmerkelijke verbeteringen. Maar we moeten nu met grotere gerandomiseerde studies bewijzen dat het succes ook echt aan de behandeling ligt en toevallige, spontane genezing als oorzaak uitsluiten.”

OP WAT VOOR MANIER VERBETTEREN STAMCELLEN DE DOORBLOEDING?

“Dat weten we niet precies. Voor de groei van bloedvaten is de vorming van het endotheel, de binnenbekleding van de vaten, het belangrijkste. Aanvankelijk dachten we dan ook dat stamcellen vanuit de bloedvaten endotheelcellen aanmaken. Uit onderzoek met muizen en ratten weten we nu dat stamcellen niet in de bloedvaten actief zijn maar er omheen, en van buitenaf de aanmaak van endotheel stimuleren, als een soort katalysator. We weten niet welke stoffen ze produceren om dat

effect te bereiken. In onderzoek met muizen wordt dat verder uitgezocht. Het zou een enorme winst zijn als we weten om welke stoffen het gaat. Dan hoeven we patiënten niet langer stamcellen te geven maar kunnen we de stoffen die zorgen voor de uitgroei van het endotheel als medicijn toedienen.

Je moet voor een goed begrip overigens weten dat er twee soorten vaatgroei zijn: angiogenese en arteriogenese. Angiogenese is de vorming van nieuwe bloedvaatjes, dat gebeurt bijvoorbeeld in tumoren maar ook bij wondgenezing. Arteriogenese is het uitgroeien van bestaande, collaterale vaten, die als omleiding fungeren in een gebied waar de vaten vernauwd of afgesloten zijn. Stamcellen hebben vooral effect op de arteriogenese.”

WAT MERKT DE PATIËNT VAN HET AFNEMEN EN TOEDIENEN VAN STAMCELLEN?

“We halen de stamcellen uit het beenmerg in het bekken van de patiënt. Dat gebeurt onder algehele of epidurale anesthesie. Er wordt 700 tot 800 ml beenmerg afgenomen. In het lab worden meteen daarna de stamcellen eruit gefilterd, er blijft dan zo'n 40 ml stamcellen over. Die brengen we met kleine prikjes in de kuitspier. Dat hoeft niet onder anesthesie, patiënten vinden de pijn van het inspuiten erg meevallen. Als de patiënt epidurale anesthesie heeft gehad werkt die bovendien vaak nog want we spuiten de stamcellen in op dezelfde dag als de afname. Alleen hebben sommige patiënten wat last in het bekken door bloedingstoringen.”

ZOWEL IN HET LEIDSE LUMC ALS IN HET UMC UTRECHT LOPEN NU GERANDOMISEERDE KLINISCHE TRIALS. ZIJN ER NOG VERSCHILLEN IN OPZET?

“In Utrecht, in de JUVENTAS-trial, worden de stamcellen verdeeld over drie injecties, intra-arterieel toegediend in de liesslagader. Bij ons in Leiden, in de ABC-trial, krijgen patiënten in één keer alle stamcellen toegediend en wij spuiten ze intramusculair, verdeeld over veertig plekjes in de kuitspier.”

ZIJN ER AL VOORLOPIGE RESULTATEN BEKEND?

“Nee, en als zou ik het weten, dan zou ik het niet mogen zeggen omdat het de uitkomsten van het onderzoek kan beïnvloeden.”

WANNEER VERWACHT U DAT HET ONDERZOEK IS AFGEROND EN DE RESULTATEN BEKEND ZIJN?

“Het is moeilijk te zeggen omdat de inclusie traag verloopt. In totaal hebben we voor het onderzoek in Leiden honderd patiënten nodig. Twee jaar geleden zijn we begonnen en tot nu toe hebben we pas veertig patiënten in de studie. Het is immers maar een kleine groep patiënten die niet voor een bypass of dotterbehandeling in aanmerking komt. En zolang de effectiviteit niet is bewezen mag je de andere patiënten de beste behandeling niet onthouden. Bovendien moeten de patiënten in een stabiele toestand verkeren, want op het moment dat de toestand van het been snel achteruit gaat, is het ook met stamceltherapie niet meer te redden. We weten dus niet wanneer de resultaten bekend zijn.”

CRITERIA VOOR DEELNAME AAN HET STAMCELONDERZOEK

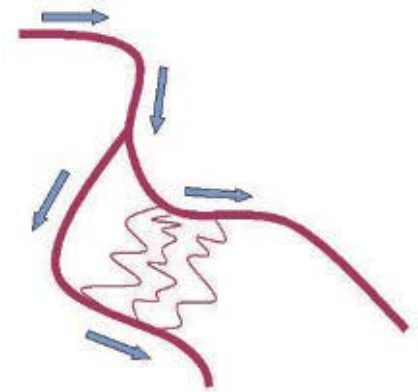
De criteria waaraan patiënten moeten voldoen om aan de stamceltrials mee te doen zijn te vinden op internet.

- Ga voor de Leidse ABC-trial naar www.lumc.nl en zoek op ‘ABC-trial’. (ABC staat voor: Autologe Beenmerg Cellen ter bevordering van arteriogenese bij patiënten met invaliderend perifeer vaatlijden).
- Kijk voor de Utrechtse JUVENTAS-trial op www.umcu-chir.org/juventas/nl.

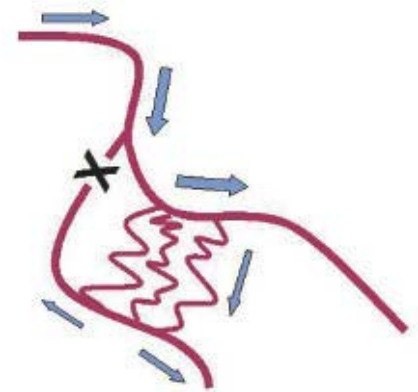
Het zijn allebei klinische trials waarbij de ene helft van de patiënten zijn eigen stamcellen krijgt toegediend en de andere helft een placebo krijgt ingespoten. Afgenomen stamcellen van de placebogroep worden bewaard en kunnen na afloop van de studie alsnog worden toegediend als gebleken is dat stamceltoediening effectief is.

LITERATUUR

Een review van het internationale onderzoek naar stamcellen bij perifeer arterieel vaatlijden, met uitleg over ateriogenese en angiogenese, en mogelijke toekomstige verbeteringen van de behandeling, is te vinden in: Holger Lawall, Peter Bramlage, Berthold Amann. ‘Stem cell and progenitor cell therapy in peripheral artery disease. A critical appraisal.’ *Thrombosis and Haemostasis*, jaargang 103 (2010), nr.4. (Te downloaden via <http://tinyurl.com/27nufbk>.)



Afbeelding 1 = normaal flowpatroon



Afbeelding 2 = Arteriogenese

VOLWASSEN STAMCELLEN

De behandeling bij perifeer vaatlijden gebeurt met volwassen stamcellen die worden gehaald uit het beenmerg van de patiënt. Dit is een ander soort dan stamcellen uit embryo's. Stamcellen in embryo's kunnen zich ontwikkelen tot alle mogelijke lichaamscellen. Volwassen stamcellen zijn verder ontwikkeld dan embryonale stamcellen en kunnen nog maar tot een beperkt aantal celtypen uitgroeien. Welke mogelijkheden volwassen stamcellen hebben, hangt af van het orgaan waar ze in aangetroffen worden. Stamcellen in het hart zorgen bijvoorbeeld voor de vernieuwing van het hartspierweefsel en de bloedvaten in het hart. Stamcellen in de huid zorgen voor nieuwe huidcellen. Stamcellen in het beenmerg zorgen voor nieuwe bloedcellen en deze stamcellen worden via beenmergtransplantaties al meer dan dertig jaar gebruikt bij de behandeling van hematologische ziekten. Sinds enkele jaren is duidelijk dat het beenmerg ook stamcellen bevat die van invloed zijn op regeneratieprocessen van het vaatstelsel.

ARTERIOGENESE

Stamcellen hebben vooral effect op de arteriogenese, de uitgroei van bestaande, collaterale vaten rond een vernauwd of afgesloten vat. Afbeelding 1 laat een normaal flowpatroon zien. Afbeelding 2 toont de verandering in de flow bij een afgesloten arterietak en de uitgroei van collaterale arteriolen.

* Joop Rosier is freelance journalist