

Őssejtterápia: új lehetőség az előrehaladott perifériás artériás érbetegség kezelésében



Boda Zoltán

Az arteriosclerosis obliterans az idősebb korosztály betegsége, az 55 év felettiak 15%-ánál fordul elő. A krónikus alsó végtagi arteriosclerosis obliterans gyakoribb a férfiak körében (férfi/nő arány 2:1). Az esetek 70-80%-ában a végtag állapota tartósan kielégítő, a betegek 20-30%-ánál azonban progresszió következik be, s ekkor belgyógyászati vagy érsebészeti kezelést igényelnek. Közel 10%-uknál, sajnálatos módon, amputációra is sor kerül. Fokozza a progressziót a dohányzás, a cukorbetegség és a krónikus vesebetegség. További rizikófaktor a magas vérnyomás, a hypercholesterinaemia – különösen akkor, ha hyperfibrinogenaemiával társul – és a hyperhomocysteinaemia. A két legfontosabb rizikófaktornak a cukorbetegség és a dohányzás tartható.

A thromboangitis obliterans (Buerger-kór) az alsó és felső végtag kis- és középnyag artériáinak szegmentális, nem atheroscleroticus talajon kialakuló thromboticus megbetegedése. Buerger-kórban az akutfázis-fehérjék (szérum C-reaktív protein, szedimentáció) szintje általában normális, negatívak az immunológiai markerek (keringő immunkomplex, komplementszintek, krioglobulin) és a gyakrabban vizsgált autoantitestek (antinukleáris antitest, reumafaktor) eredményei is. A Mayo Klinika adatai szerint a betegség prevalenciája 12,4–104/100 000 lakos közötti. A perifériás artériás érbetegségek között Európában ritka, gyakorisága 0,5–5,0%. Ugyanakkor Indiában az érszűkületben szenvedő betegek között már eléri a 45–63%-ot, Japánban a 16–66%-ot; a leggyakoribb az európai származású zsidók között Izraelben, itt a perifériás artériás érbetegek 80%-a szenved ebben. A Buerger-kór pontos oka ismeretlen. Előfordulásában és progressziójában közismert a dohányzás, a nikotin szerepe. Típusosan a fiatal (20–50 év közötti), erős dohányos férfiak betegsége. Sokan a szegények betegségének tekintik. A claudicatio és nyugalmi fájdalom mellett a betegségre

különösen jellemző az ischaemiás fekélyképződés, amelyet a betegek kétharmadában észleltek. Jellemző a migráló thrombophlebitis is (1).

Súlyos érszűkületben a végtag vérátáramlását jelentősen javító gyógyszerkészítmény sajnos nem áll rendelkezésünkre. Előrehaladott perifériás artériás érbetegségben (SPAD) a nyugalmi fájdalom, az ischaemiás fekélyek, gangraenák megszüntetésére az érsebészeti és konzervatív terápiás lehetőségek kimerülése után ma sincs más megoldás, mint a végtag amputációja. Magyarországon évente közel 7500 végtag-amputációt végeznek érszűkületi megbetegedések miatt (2). A belgyógyászati gyógyszeres terápiás lehetőségek érszűkületben – különösen annak előrehaladott formáiban – szerények: acetilszalicilsav, clopidogrel, pentoxyphyllin, PGE₁-infúziók. Új, effektív, orálisan alkalmazható értágító a cilostasol (Pletal tableta). A cilostasol foszfodieszteráz-III-bénítő, drága készítmény, hazai törzskönyvezése még várat magára (3).

Magyarországon évente közel 7500 végtag-amputációt végeznek érszűkületi megbetegedések miatt.

Terápiás vasculogenesis

Az elmúlt néhány évben a *terápiás vasculogenesis* koncepciója széles körben elfogadottá vált. Alapja az őssejtek azon képessége, hogy az ischaemiás területbe juttatva új kapillárisok képződését eredményezik. Kimutatták, hogy a csontvelői eredetű őssejtek között nagy számban található endothelprogenitor sejteket (EPC). Az is ismert, hogy a csontvelői őssejtek angiogén tulajdonságú fehérjék (citokinek) termelésére képesek. Ilyen citokinek a VEGF (vascularis endothelialis növekedési faktor), a bFGF (fibroblastnövekedési

Levellezési cím: dr. Boda Zoltán, Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, II. Sz. Belgyógyászati Klinika; 4012 Debrecen, Nagyterdei krt. 98. E-mail: zboda@dote.hu

faktor) vagy az angiopoetin. A VEGF direkt módon indukálja a kollaterálisok képződését, jelentősen fokozza az endothel nitrogén-oxid-szintetáz (eNOS) enzimének expresszióját és a nitrogén-monoxid-felszabadulást. Mindezek a tényezők – vélhetően szorosan egymásra épülve – fokozzák az endothelfüggő vasodilatációt, s ha csak szerény mértékben is, de növelik a vérátáramlást a beteg végtagban, megindítva ezzel a klinikai javulást. Ennek az őssejtterápiát követő leglátványosabb klinikai jele a járásképeség lassú, de egyenletes javulása és a korábban nem gyógyuló, nagy-méretű ischaemiás fekélyek tökéletes gyógyulása.

A csontvelői eredetű őssejtek között nagy számban található endothel-progenitor sejtek.

Az őssejtterápiát súlyos érszűkületben is perspektivikus, új lehetőségnek tekintik. Előrehaladott perifériás artériás érbetegségben a perifériás vérből vagy közvetlenül a csontvelőből – citokin-előkezelést követően – autológ őssejtek és endothelprogenitor sejtek nyerhetők. Az őssejtterápia szempontjából további lényeges módszertani különbség, hogy történik-e őssejtszeparálás, ami leggyakrabban a CD34+ őssejtek elválasztásán

és dúsításán alapul, vagy az eltávolított mononukleáris sejtek kvantitatív visszaadását végzik, az őssejtek izolálása nélkül.

A legtöbb klinikai tanulmányban eddig autológ mononukleáris sejteket (AMNC) alkalmaztak, amelyeket perifériás vérből vagy csontvelőből nyertek. Csak egy olyan klinikai tanulmány készült, amelyben a perifériás, illetve a csontvelői eredetű autológ mononukleáris sejtek hatásosságát hasonlították össze (4). Előrehaladott perifériás artériás érbetegségben nem vették még össze az izolált CD34+ őssejtek, illetve az autológ csontvelői eredetű mononukleáris sejtek (ABMMNC)

Előrehaladott perifériás artériás betegségben az őssejtterápia hatásos, biztonságos és tartós.

klinikai hatékonyságát. Korábbi vizsgálatok eredményei alapján elsősorban a CD34+CD133+VEGFR2+ őssejteket tekintették a legerőteljesebb érképző tulajdonságúnak. A legújabb kutatási eredmények alapján ezzel szemben ma azt gondoljuk, hogy a neovascularisatio szempontjából a legtöbbet a CD34+CD45-VEGFR2+ tulajdonságú őssejtektől várhatjuk (5, 6). Az is ismert, hogy az autológ mononukleáris sejtek csak mintegy 1-2%-a CD34+ progenitor sejt (7). További, még újabb lehetőség a terápiás angiogenesisre a mesenchymalis őssejtek (MSC), illetve a zsírszövetből kinyerhető őssejtek (ADSC) klinikai alkalmazása (8).

Őssejtterápia

Arteriosclerosis obliterans

Tateishi-Yuyama és munkatársai 2002-ben közzölték az első randomizált, kontrollált klinikai tanulmányt előrehaladott perifériás arteriosclerosis obliteransban szen-

vedő betegek őssejtkezeléséről (4). A tanulmány első felében 25 beteg vett részt, egyoldali végtagi ischaemiával. Ezek a betegek csontvelői eredetű mononukleáris őssejteket kaptak az ischaemiás végtagba, placebo-t a másikba. A tanulmány második felében a vizsgálatokat kétoldali alsó végtagi artériás betegségben szenvedő betegekkel folytatták, akiknek nyugalmi fájdalomuk, illetve nem gyógyuló alsó végtagi fekélyük volt. A betegek boka-kar indexe (BKI) 0,6 alatti volt. Az egyik végtagjukba – intramuscularis injekció formájában – csontvelői eredetű mononukleáris őssejteket adtak, a másikba perifériás vérből származó mononukleáris őssejteket.

A TACT tanulmány (Therapeutic Angiogenesis by Cell Transplantation) során a csontvelői eredetű őssejttel kezeltéken szignifikáns javulást észleltek a boka-kar index vizsgálatokor, lokálisan a transcutan oxigénnyomás vizsgálata során, a dysbasiás távolságban és a nyugalmi fájdalomban a kezelés után négy héttel, szemben a perifériás eredetű monocytasejt-terápiában részesülőkkel. Az eredmény tartósnak bizonyult, a kezelést követően 24 héttel is szignifikáns különbséget észleltek (4).

Arteriosclerosis obliteransban eddig kilenc nagyobb tanulmányban 220 beteg sikeres őssejtterápiájáról számoltak be (9). Súlyos mellékhatást egyetlen esetben sem tapasztaltak.

Thromboangitis obliterans

Az egyik közelmúltban megjelent közleményben autológ csontvelői eredetű mononukleáris sejteket (ABMMNC) alkalmazva kitűnő eredményekről számoltak be 28, Buerger-kórban szenvedő beteg esetében (10). Hat hónappal az őssejtterápia után szignifikáns javulást figyeltek meg a nyugalmi fájdalommal, a dysbasiás távolsággal, a boka-kar indexszel, az életminőséggel kapcsolatban. Mindössze egy beteg lábujját kellett amputálni, ezzel szemben a betegek 83%-ánál gyógyultak az ischaemiás fekélyek. A kezelést követően hat hónappal digitális szubtrakciós angiográfiával a betegek 78,5%-ánál bizonyítottak javulást. Buerger-kórban öt közleményben 45 beteg sikeres őssejtterápiájáról olvashattunk (9). Súlyos mellékhatást egyetlen közlemény sem ismertetett.

Saját klinikai eredményeink

Munkacsoportunk eddig hét súlyos érbeteg (hat férfi és egy nő) nyolc végtagját kezelte autológ csontvelői eredetű őssejtekkel (11). A betegek átlagéletkora 43 (25–59) év volt. A perifériás artériás érbetegség klinikai stádiuma valamennyi beteg esetében Fontaine IVa stádiumának (Rutherford 5-nek) felelt meg.

A klinikai vizsgálatok látványos javulást mutattak. Minden betegnél a rosszabb állapotú végtagon végeztük az őssejtterápiát. Már a kezelést követően egy hónappal, de még inkább három, hat, kilenc és 12 hónap-

pal a kezelt végtagokban megszűnt a nyugalmi fájdalom, a dysbasiás távolság szignifikánsan nőtt (36 m versus 440 m). A boka-kar indexet minden betegen $<0,5$ -nek mértük az összejtterápia előtt (átlag 0,41), az összejtterápiát követően három, hat, kilenc és 12 hónappal a betegek BKI-értékének átlaga javult: 0,64, 0,76, 0,78 és 0,81 lett.

Valamennyi kezelt beteg egybehangzóan állította, hogy az összejtterápiát követően a kezelt végtag állapota lényegesen jobb, mint a nem kezelté, és minden beteg kérte az ellenoldali végtag összejtterápiájának elvégzését. (Erre sajnos – engedély hiányában – jelen pillanatban nincs lehetőség.)

A korábban nem gyógyuló ischaemiás fekélyek változása klinikailag kiemelt jelentőségű az összejtterápiát követően. Három betegen a hónapok-évek óta nem gyógyuló ischaemiás fekély begyógyult. Két betegen a nagyméretű és mély ischaemiás fekély az összejtterápiát követően 12 hónappal szignifikánsan kisebb és felületesebbé vált, egy betegen nem következett be érdemi változás a lábujjon kialakult fekélyen. (Ez utóbbi beteg lábujján radiológiailag osteomyelitis igazolódott.) Az egyik beteg két kisebb fekélye a kezelést követően már három hónappal gyógyult, egy másik beteg mély és nagyméretű fekélye az összejtterápiát követően 12 hónappal gyógyult, ismét egy másik beteg mély óriásfekélye lényegesen kisebb és felületesebbé vált a kezelést követően 12 hónappal. Ennek a betegnek a kezelés előtti mély ischaemiás fekélyterülete 36 cm^2 -ről, a kezelés után 12 hónappal $2 \times 2\text{ cm}^2$ -esre csökkent, s az előzőhöz hasonlóan felületessé vált; az óriásfekély további javulása, optimális esetben gyógyulása várható. Súlyos szövődmenyt, mellékhatást a 18 hónapos követéses vizsgálat során nem észleltek (11). Egy sikeresen kezelt beteget mutatunk be az 1. ábrán.

Nyitott kérdések

Az egyértelműen jó klinikai eredmények ellenére nem pontosan ismert, hogy melyik összejt tekinthető optimálisnak az előrehaladott perifériás artériás érbetegség kezelése szempontjából.

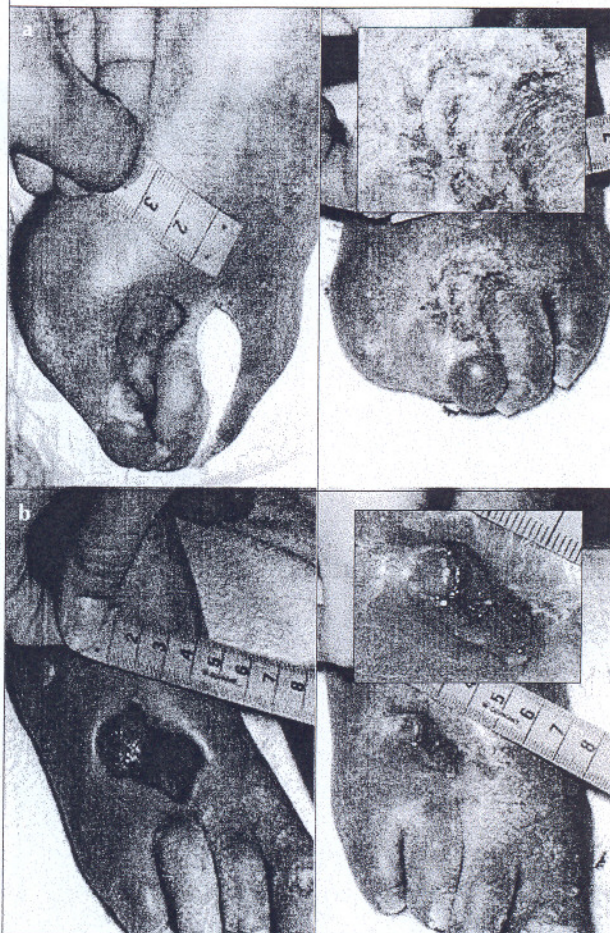
A klinikai tanulmányok alapján úgy tűnik, hogy az összejtizolálás nélkül alkalmazott autológ mononukleáris sejtek nagy tömegével ugyanolyan jó eredmények érhetők el érszűkületben, mint a kisebb számú izolált összejtek (CD34+ sejtek) alkalmazása során.

Az irodalmi adatok szerint az előrehaladott perifériás artériás érbetegség összejtterápiája során 10^6 - 10^8 nagyságrendben alkalmazták az összejteket, ami arra utal, hogy sem az optimális összejtípus, sem az optimális dózis még nem tekinthető pontosan kidolgozotttnak.

Végül a legtöbb közleményben az összejteket a beteg végtagba intramuscularis injekciók formájában juttatták vissza, mások azonban az intramuscularis alkalmazás mellett intraarterialis alkalmazást is kipróbáltak. Az eddigi irodalmi adatok alapján legvalószínűbben az intramuscularis alkalmazási mód az optimális súlyos érszűkületben.

1. ÁBRA

Ötvenkilenc éves, Buerger-kóros férfi beteg nagy és mély ischaemiás fekélyei összejtterápia előtt és után. a) A bal alsó végtagon teljes gyógyulás figyelhető meg az összejtkezelés után 12 hónappal, a gyógyult elváltozás az inzerten. b) A jobb alsó végtagon jelentős javulás észlelhető az összejtterápiát követően hat hónappal, a kisebbedő elváltozás az inzerten. [A két végtag összejtkezelését nem azonos időpontban végeztük (a jobb alsó végtag kezelése nyolc hónappal követte a bal oldalét)]



Összegzés

A rendelkezésre álló, már nem kisszámú közlemény adatai alapján egyértelműen állítható, hogy előrehaladott perifériás artériás betegségben az összejtterápia hatásos, biztonságos és tartós. A hatás lokális, ha csak a kezelt végtagon észlelhető javulás, az ellenoldalon soha, ami kizárja a placebo- vagy általános hatást (mint például a dohányzás elhagyása). Súlyos mellékhatásról egyetlen közlemény sem tett említést. Irodalmi adatok és saját eredményeink alapján súlyos perifériás artériás betegségben az összejtterápia bizonyítottan hatásos új terápiás eljárásnak tekinthető.

A térítéses betegellátás szintjén elérkeztünk látom az időt az autológ összejtterápia befogadására új terápiás eljárásként előrehaladott perifériás artériás betegségben és kiemelten Buerger-kórban.

IRODALOM

1. Olin JW. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *N Engl J Med* 2000;343:864-9.
2. Nemes A. 2005. évi Országos Éreszbézetési Statisztika. *Érbetegségek* 2006;13:39-42.
3. White C. Intermittent claudication. *N Engl J Med* 2007;356:1241-50.
4. Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T, et al. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischemia by autologous transplantation of bone marrow cells: a pilot study and a randomized controlled trial. *Lancet* 2002;360:427-35.
5. Timmermans F VHF, De Smedt M, Raedt R, et al. Endothelial outgrowth cells are not derived from CD133+ cells or CD45+ hematopoietic precursors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:1572.
6. Case J ML, Bessler WK, Prater D, et al. Human CD34+AC133+ VEGFR-2+ cells are not endothelial progenitor cells but distinct, primitive hematopoietic progenitors. *Exp Hematol* 2007;35:1109.
7. Kolvenbach RKC, Ludwig E, Cagiannos C. Stem cell use in critical limb ischemia. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2007;48:39.
8. Lachmann N, Nikol S. Therapeutic angiogenesis for peripheral artery disease: stem cell therapy. *VASA* 2007;36:241-51.
9. Boda Z, Udvardy M, Rázsó K, et al. Stem cell therapy: a promising and prospective approach in the treatment of patients with severe Buerger's disease. *Clin Appl Thromb/Hemost (közlésre elfogadva)*.
10. Durdu S, Akar AR, Arat M, et al. Autologous bone-marrow mononuclear cell implantation for patients with Rutherford grade II-III thromboangiitis obliterans. *J Vasc Surg* 2006;44:732-9.
11. Boda Z, Udvardy M, Farkas K, et al. Autológ csontvelői össejterápia eredménye előrehaladott perifériás artériás érbetegségben. *Orv Hetil* 2008;149:531-40.



HÍR

DR. ÚJSZÁSZY LÁSZLÓ: HASFÁJÁS, PUFFADÁS – IRRITÁBILIS BÉL SZINDRÓMA?

2. kiadás

Springmed Kiadó

A tartós vagy visszatérő hasfájással, puffadással, hasmenéssel vagy székrekedéssel járó tünetegyüttes, az irritábilis bél szindróma mintegy másfélmillió embert érint hazánkban. Annyi bizonyos, hogy nem szervi betegség, de akkor vajon mi okozza a panaszokat? Van-e gyógyír? Segíthet-e az életmódváltás, az étrendmódosítás vagy a lelki problémák feloldása? Mikor kell feltétlenül orvoshoz fordulni?

Könyvünk hasznos vezérfonal a tünetegyüttesben szenvedőknek, a témában szakavatott gastroenterológus szerző tollából. Az érintett témák a következők: A vastagbél szerepe és helye az emésztőrendszerben; Az irritábilis bél szindrómáról általában; A panaszok kiváltó okai; A bél mozgászavarai; A táplálék és a bélcsatornába kerülő egyéb anyagok; A betegség tünetei; A betegség felismerése – a diagnózis; Kezelési lehetőségek



Dr. Újszászy László

Hasfájás, puffadás – irritábilis bél szindróma?

