

# HEELMEESTERS VOOR HET HART

## *Stamceltherapie bereikt de kliniek*

Na een myocardinfarct vergroten beenmergstamcellen de pompfunctie van het hart door de doorbloeding te stimuleren; hartstamcellen kunnen een beschadigde hartspier wellicht gedeeltelijk vervangen door de vorming van nieuw hartspierweefsel. Moleculair cardioloog Pieter Doevendans onderzoekt in het UMC Utrecht verschillende methoden om chronische en acute hartschade met behulp van stamcellen in te perken.

**SABINE DE BROUWER**

**D**e groeiende kennis over stamcellen heeft het afgelopen decennium geleid tot het inzicht dat ze wellicht zijn in te zetten om een divers scala aan aandoeningen te behandelen. Hartziekte is daar één van. Recente experimentele en klinische studies tonen aan dat stamcellen de hartfunctie bij patiënten met hartschade gedeeltelijk kunnen herstellen. Hoe zij dit doen is nog steeds niet helemaal duidelijk.

Uit onderzoek van de afgelopen jaren blijkt dat niet alle stamcellen even geschikt zijn voor de therapie. Embryonale stamcellen kunnen tumoren (tera-

Professor doctor Pieter Doevendans, moleculair cardioloog en hoogleraar translationele cardiologie, vertelt vanuit zijn kamer in het Hart-Long Centrum Utrecht (HLCU) van het Universitair Medisch Centrum Utrecht over de mogelijkheid om deze stamcellen in te zetten voor de 'reparatie' van hartschade.

**HEBE**

'Alvorens te beslissen welke stamcellen je gaat gebruiken, moet je duidelijk onderscheid maken in wat je wilt bereiken met de therapie,' begint Doevendans enthousiast. 'Hoewel nog niet helemaal duidelijk is wat de cellen doen, hebben we wel twee concepten. Enerzijds willen we stamcel-

Het concept van een betere doorbloeding is onderwerp van een tiental reeds gepubliceerde klinische studies. Deze laten alle zien dat het gunstig is om na een acuut myocardinfarct autologe beenmergstamcellen te injecteren in de bloedvaten rondom het aangedane gebied.

Desalniettemin kan de cardioloog zich opwinden over de suggestieve titels die de auteurs de artikelen meegeven. Zo suggereren Stamm c.s. in de *The Lancet* (2003) dat myocardregeneratie de gunstige resultaten van de studie verklaart. 'Er is echter geen enkele poging gedaan om te kijken in hoeverre regeneratie daadwerkelijk optreedt. Wat ze wel meten, is de doorbloeding of de knijpkracht van de linkerkamer. Ik vermoed dat beenmergstamcellen hooguit nieuwe bloedvaten vormen.'

Geen van deze studies maakt melding van bijwerkingen, zoals hartritme stoornissen of een nieuwe hartaanval. Een uitzondering hierop is het artikel van Kang en collega's in *The Lancet* (2004) waarbij onderzoekers niet alleen beenmergcellen injecteerden, maar tegelijkertijd ook stamcellen activeerden met behulp van cytokinen. De studie werd stopgezet, omdat bij patiënten restenose in de stent bleek op te treden.

Hoewel de beenmergstudies over het algemeen gunstige resultaten laten zien, is de opzet van onvoldoende kwaliteit, weet Doevendans. 'Het grote nadeel is dat zij niet gecontroleerd zijn uitgevoerd. Voor hetzelfde geld kijken we naar een placebo-effect. Als er al sprake is van een vergelijkende controle-

## *Embryonale stamcellen kunnen tumoren veroorzaken*

toma) veroorzaken en brengen immunologische problemen mee. Het ethische dilemma bij het gebruik van deze cellen maakt onderzoekers voorzichtig. Met somatische stamcellen omzeilen ze dit dilemma, maar ook hier lopen wetenschappers tegen problemen aan. Zo veroorzaken myoblasten, de voorlopers van skeletspiercellen, aritmieën in het hart. Beenmergstamcellen daarentegen worden sinds enkele jaren met succes getest op hun vermogen de hartfunctie te verbeteren. Ook de onlangs ontdekte stamcellen uit het volwassen hart staan volop in de belangstelling.

len inzetten om nieuw hartspierweefsel te vormen en beschadigd hartspierweefsel te vervangen. Anderzijds denken we dat stamcellen nieuwe bloedvaten vormen, waardoor beschadigde hartspiercellen kunnen herstellen.'

Dit doorbloedingsprincipe is vooral belangrijk na een hartinfarct, meent Doevendans. 'Dan balanceert een groot aantal hartspiercellen een tijdje tussen leven en dood. Als we niets doen, sterven de meeste van deze cellen alsnog. Door nieuwe bloedvaatjes te laten groeien, krijgen ze vaak net dat duwtje in de rug, waardoor ze toch blijven leven.'

groep, dan gaat het veelal om historische controles, zoals patiënten die de stamcelbehandeling weigerden. Wat ontbreekt is een identiek protocol met als enige verschil de behandeling met stamcellen.' Doevendans gaat het dan ook grondiger aanpakken. In januari 2005 start een gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek naar de effecten van beenmergcellen op hartschade direct na een myocardinfarct. De Hebe-trial, genoemd naar de godin van de eeuwige jeugd, is een samenwerkingsverband van HLCU, AMC, VU en AZG met steun van het Interuniversitair Cardiologisch Instituut Nederland (ICIN) en de Nederlandse Hartstichting. Participanten, patiënten met een acuut myocardinfarct, krijgen een stent geplaatst. Dit maakt het makkelijk de plek van de afsluiting na een aantal dagen terug te vinden. Daar wordt enkele dagen later weer een ballonnetje opgeblazen, waarna beenmergcellen in het vat worden geïnjecteerd. De stamcellen krijgen zo de tijd om tegen de wand plakken, waardoor maximaal contact tussen het aangedane hartweefsel en de beenmergcellen plaatsvindt.

De controlegroep ondergaat precies hetzelfde protocol, maar krijgt injecties met eigen bloed. Zo wordt uitgesloten

dat het opblazen van een ballon enig effect heeft.

#### SLAPENDE CELLEN

Beenmergceltherapie is niet alleen in te zetten direct na een myocardinfarct. De behandeling kan in de toekomst wellicht ook soelaas bieden voor patiënten met ernstige atherosclerose, meent Doevendans. Atherosclerose kan ertoe leiden dat hartspiercellen in een soort slaaptoestand of hibernatie raken, ten gevolge van de slechte doorbloeding. Myocyten kunnen hun functie niet uit-

beweging van de kamer. We gaan vervolgens op zoek naar gebieden waar nog wel elektrische activiteit waarneembaar is, maar waar de wandbeweging achterblijft. Dit zou een gebied van hibernatie moeten zijn. Is dit gebied eenmaal gelokaliseerd, dan zullen we heel gericht vanuit de linkerkamer met een naaldje in de hartspier beenmergcellen inspuiten. Deze studie wordt placebogecontroleerd uitgevoerd, waarbij controlepatiënten bloedcellen krijgen ingespoten.'

Perin c.s. publiceerden reeds in 2003 een studie in *Circulation* waarbij veertien

## De beenmergcel zal zich niet laten dwingen tot hartspiercel

oefenen en breken het spierapparaat af. De hoogleraar verwacht dat directe injectie van beenmergcellen in het aangedane weefsel hibernerende cellen weer herstelt tot functionele hartspiercellen. Plannen voor deze studie zijn reeds gemaakt en de eerste proefmetingen zijn achter de rug. 'We kunnen met een soort voelkatheter de linkerkamer van het hart aftasten. Dit levert ons gecombineerde informatie op over de elektrische activiteit en de wand-

patiënten de behandeling ondergingen. Na twee maanden bleek de functie van de linkerkamer te zijn verbeterd en was de ejectionfracie vergroot. Ook de Leidse onderzoeksgroep van Wim Fibbe en Douwe Atsma heeft inmiddels tien patiënten op deze manier behandeld. Vooralsnog lijkt de methode veilig. 'Bij de *safety study* in Leiden keken de onderzoekers vooral naar mensen met onbehandelbare pijn. Zij hadden zulke slechte bloedvaten dat ze niet meer in aanmerking kwamen voor een operatie of dotterbehandeling. Wij willen nu vooral de hibernatie centraal stellen: in hoeverre kunnen wij de functie van de linkerkamer verbeteren?'

#### NIEUWE HARTSPIER

Ondanks de potentie die het concept van de verbeterde doorbloeding heeft, richt Doevendans zijn aandacht vooralsnog op iets anders: het vervangen van beschadigd hartspierweefsel door nieuw spierweefsel. Vooral patiënten bij wie de knijpkracht van het hart zo slecht is dat een betere doorbloeding onvoldoende oplevert, hebben hier baat bij. De zogenaamde *cardiac progenitor* cel, voorloper van de hartspiercel, moet de hooggespannen verwachtingen waar maken. De beenmergcel zal zich namelijk niet laten dwingen tot hartspiercel, >>

Pieter Doevendans richt zijn aandacht op het vervangen van beschadigd hartspierweefsel door nieuw spierweefsel



FOTO: KEKE REUKELAAR

<< denkt de moleculair cardioloog. De therapie is voornamelijk bedoeld voor mensen met ernstig hartfalen. Doevendans legt uit: 'Als je vroeger een hartaanval kreeg, werd het totale gebied van de afsluiting necrotisch. Tegenwoordig kunnen we via trombolysen en dotteren de grootte van het infarct halveren. Als je daar bovenop nog een medicamenteuze behandeling of stamceltherapie aanbiedt, is de winst daarvan vrij beperkt.' Doevendans verwijst onder meer naar de studie van Wollert c.s. in *The Lancet* (2004), waarbij de ejection fractie na beenmergcellinjectionen steeg van 50 naar 56 procent. 'Die patiënten merken het verschil waarschijnlijk niet eens. Terwijl bij hartfalen een stijging met 10 procent op een ejection fractie van 20 procent natuurlijk gigantisch is. Daar komt nog bij dat hartfalen tevens een van de grootste problemen in de praktijk is. Minder dan één procent van de patiënten komt in aanmerking voor een transplantatie, terwijl de overige 99 procent nauwelijks een alternatief heeft.' De hoogleraar verwacht dan ook veel van zijn onderzoek naar de 'nieuwe' stamcellen.

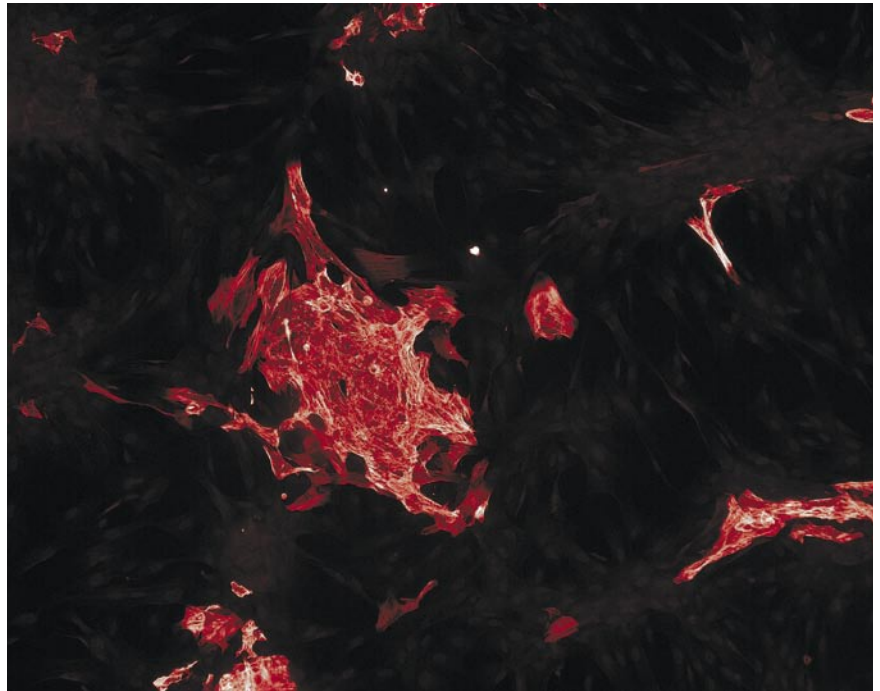
De onderzoeksgroep is inmiddels zover dat ze stamcellen uit het humane hart kunnen isoleren, opkweken tot grote aantallen en differentiëren tot hartspiercellen. De eerste proefdier testen zijn in volle gang. Proeven met immuundeficiënte muizen moeten uitwijzen of humane hartstamcellen in verschillende stadia van ontwikkeling overleven, veilig zijn en de functie van het hart verbeteren. 'In een volgend experiment wekken we een infarct op bij muizen. Een aantal weken later injecteren we de cellen en kijken we of de functie van het hart verbetert. Als alles lukt, gaan we over op varkens. De grootte van het hart is vergelijkbaar met dat van een mens, dus als bij varkens de hartfunctie veilig te verbeteren is met grote aantallen cellen, kunnen we naar de kliniek. Dat duurt waarschijnlijk nog wel drie à vier jaar.'

#### GAATJES PRIKKEN

De hoogleraar beseft dat er nog veel hobbels moeten worden genomen. Terwijl men bij littekenweefsel direct in de wandzone hartspiercellen kan injecteren, ligt het moeilijker bij patiënten die lange tijd een hoge bloeddruk hebben gehad of lijden aan een spierziekte en als gevolg daarvan hartfalen ontwikkelen, meent hij. 'Je wil in die gevallen graag

het hele hart bereiken, maar moeten we daarvoor het hele hart vol prikken met gaatjes?' Bovendien zal het toedienen van enkel hartstamcellen waarschijnlijk niet voldoende zijn om de therapie te laten aanslaan. 'Bij het repareren van een litteken zullen we naast hartspiercellen ook beenmergcellen of cytokines moeten toedienen, die aanzetten tot angio-

grote aantallen. Dit duurt twee à drie maanden. Cellen moeten vervolgens differentiëren tot het juiste stadium. Bij voldoende materiaal wordt de patiënt nogmaals opgenomen en injecteert een arts de uitgegroeide cellen per regio in het hart: eerst de voorkant, vervolgens de achterkant en ten slotte de onderkant van het hart. Dus na drie sessies is het



De 'cardiac progenitor'-cel, voorloper van de hartspiercel

BEELD: P.A.F.M. DOEVENDANS

genese. Een nieuwe hartspiercel overleeft namelijk niet als hij geen bloedvaten in zijn naaste omgeving heeft.' Ook is Doevendans zich bewust van de risico's van het werken met de hartstamcellen. Zo mogen de eigenschappen van de stamcel niet veranderen tijdens het opkweken en eenmaal in het beschadigde hart, moeten de cellen zich zodanig aanpassen aan hun omgeving dat de prikkelgeleiding niet verstoord raakt.

Hoewel nog ver weg, kan de hoogleraar al wel een ruwe toekomstschets maken van de klinische toepassing van de hartstamcel. Een patiënt met hartfalen komt straks terecht in het ziekenhuis, waar een arts spierbiopten uit het septum zal nemen. Dit gebeurt met een katheter, die via de lies een slagader in wordt geschoven en naar de binnenkant van het hart gaat. Uit de biopten worden stamcellen geïsoleerd en opgekweekt tot

hart, als het aan Doevendans ligt, straks versterkt.

#### LOT

De belofte dat stamcellen weefselschade kunnen repareren, klinkt erg aantrekkelijk, maar tot op heden blijft het een raadsel welk lot de geïnjecteerde cellen precies wacht. In ratten en varkens is het inmiddels mogelijk cellen veilig te labelen en traceren, maar in mensen is dergelijk bewijs nog niet geleverd; er zijn nooit biopten genomen na stamcelinjectionen. Een uniek project van de Utrechtse groep onder leiding van Lahpor en De Jonge kan hierin verandering brengen. Het onderzoek is mogelijk, omdat de twee transplantatiecentra in Utrecht en Rotterdam na tien jaar toestemming hebben gekregen om vijftien patiënten per jaar te voorzien van een *left ventricular assist device* (LVAD of steunhart), in afwachting van een transplan-

tatie. Dit schept een ideale situatie om stamcellen te volgen, legt Doevendans uit. 'Bij patiënten die een LVAD krijgen, kun je bij het inbrengen van de pomp de gebieden markeren waar je stamcellen inspuit. Die gebieden kun je uit het hart nemen, als patiënten een transplantatie hebben ondergaan. Vervolgens kijk je wat er precies met de cellen is

iets te doen. Zij hebben zoveel klachten en zij zijn zo geïnvalideerd dat ze er alles voor over hebben', aldus de arts. Over de wenselijkheid hiervan valt te twisten, maar als de resultaten positief zijn, is de behandeling geëgitimeerd, meent hij. Anders ligt het bij de stamcellen uit het hart. Omdat er nog weinig bekend is over deze cellen en er geen klinische

## Projectaanvragen voor muis en varken liggen al klaar

gebeurd. Zijn het hartspiercellen geworden, bloedvatjes of is er wellicht niets meer van terug te vinden?

### BALANS

De relatieve onwetendheid over het lot van geïnjecteerde stamcellen in het lichaam, weerhoudt veel onderzoekers er niet van klinische studies op te zetten. Ook Doevendans voorziet geen problemen. 'De beenmergcel is een cel die circuleert in het lichaam. Wat je nu in feite doet, is die cel uit het beenmerg halen en vervolgens op een andere plek in het lichaam terugzetten. Het is waar dat we vrij matig zijn geïnformeerd over de impact van de behandeling en het werkingsmechanisme. Aan de andere kant hoef je niet altijd te weten hoe iets precies werkt.' Ter illustratie haalt Doevendans de dotterbehandeling aan. 'Die is op een zeker moment ook toegepast bij mensen. Als we alleen naar de experimenten met proefdieren hadden gekeken, was de therapie nooit in de kliniek terechtgekomen. Op coupes van behandelde dieren is te zien hoeveel vaatschade het opblazen van een ballonnetje meebrengt, maar blijkbaar kan het lichaam dit aan.'

Bovendien is de populatie patiënten met ernstig hartfalen een gemotiveerde groep, wat het alleen maar makkelijker maakt om met stamcellen de kliniek in te gaan. 'Die mensen smeken je gewoon

studies naar zijn gedaan, is Doevendans hier voorzichtiger en moet fundamenteel onderzoek meer kennis opleveren over de mogelijkheden en risico's. Maar niet tegen elke prijs: 'Het grote nadeel is dat anderen je voorbijlopen, of zelfs in de wielen rijden. Als er negatieve resultaten komen van onderzoekers die de hartstamcellen nu al gaan injecteren in de mens, is het afgelopen voor ons. Daarom maken we haast en liggen de projectaanvragen voor muis en varken al klaar, evenals de concepten voor klinische studies.'

Ook voor Pieter Doevendans blijft het zoeken naar de balans tussen wetenschappelijke voorzichtigheid en voortgang om te concurrent een stap voor te blijven. 'Dat is de uitdaging van de wetenschap en houdt haar boeiend', glundert de moleculair cardioloog. 'Maar ook de dynamiek houdt het vak interessant', besluit hij. 'Wie weet moeten we over vijf jaar wel heel hard lachen om het toekomstbeeld dat ik hier heb geschetst.' ■

MC-artikelen over dit onderwerp vindt u bij dit artikel op onze site via [www.medischcontact.nl/dezeweek](http://www.medischcontact.nl/dezeweek).

## UnderDoc



De positie van een arts-assistent blijft toch een bijzondere in de wereld die geneeskunde heet. Er

zijn mensen binnen de beroepsgroep de mening toebedeeld dat arts-assistenten geen bijdrage leveren aan de productie in dit land. Misschien moeten we de proef op de som nemen en zien hoe alle ziekenhuizen in Nederland één week zonder één loslopende assistent functioneren. Wellicht valt het de gemiddelde specialist dan op welk werk blijft liggen.

Wat de werktijden betreft vallen wij ook buiten de boot. 'Hoezo hard werken? Vroeger maakten wij een 80-urige werkweek en daar klaagden wij niet over.' Even terzijde: hoe helder denk je nog na 50 uur aaneengesloten werken?

'Arbeidstijdenwet' is een verboden woord binnen veel stafkamers in ziekenhuizen en de naleving ervan is nog steeds erg moeizaam. Je kunt na 24 uur dienst toch nog wel visite lopen op de afdeling? En als de geregistreerde tijden niet kloppen, ga je daar als opleider toch creatief mee om?

Voor een willekeurige functie zijn er arboregels. Waarom is het dan zo dat arts-assistenten het meubilair krijgen dat is afgedankt door het ziekenhuismanagement? Het motto voor een arbeidsplek voor ons lijkt te zijn: hoe meer assistenten op één vierkante meter, hoe gezelliger het is.

Zal het ooit nog veranderen dat je je als arts-assistent wel twee keer bedenkt voordat je je opleider vraagt parttime te mogen werken? Dames en heren assistenten: kom op voor je rechten en spreek. Alleen dan kunnen we de cultuur als 'underdoc' veranderen. ■

Marlies B. Reinders

de arts-assistent

### Referenties

1. Kang, HJ, Kim, HS, Zhang, SY et al. Effect of intracoronary infusion of peripheral blood stem-cells mobilised with granulocyte-colony stimulating factor on left ventricular systolic function and restenosis after coronary stenting in myocardial infarction: the MAGIC cell randomised clinical trial. *Lancet* 2004; 363:751-6.
2. Matur, A, Martin, JF, Seminar. *The Lancet* 2004; 364: 183-192.
3. Perin, EC, Dohmann, HF, Borojevic, R et al. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. *Circulation* 2003; 107: 2294-302.
4. Stamm, C, Westphal, B, Kleine, HD, et al. Autologous bone marrow stem cell transplantation for myocardial regeneration. *The Lancet* 2003; 361: 45-6.
5. Wollert, KM, Lotz GP, Ringes-Lichtenberg, J et al. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: randomised controlled clinical trial. *The Lancet* 2004; 364: 141-8.