

Schlappe für Gentherapie mit Wachstumsfaktor TAMARIS versagt bei Patienten mit kritischer PAVK

In einer kleineren Studie ließ die Gentherapie mit dem Wachstumsfaktor NV1FGF periphere Ulzera bei Patienten mit PAVK rascher heilen. Die darauf aufgebauete internationale Phase-3-Studie enttäuschte dagegen auf der ganzen Linie.

■■■■ TAMARIS steht für eine ausführliche Studienbeschreibung: NV1FGF Gene Therapy Trial on Amputation-free Survival in Critical Limb Ischemia-Phase 3 Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. Es war die größte jemals durchgeführte Phase-3-Studie an 525 Patienten mit kritischer Extremitätenischämie (CLI), die für eine standardmäßige Revaskularisation nicht mehr infrage kamen und wegen ihrer ausgedehnten Hautläsionen in das Stadium Fontaine IV eingestuft wur-

den. Als Endpunkt festgelegt wurden die Zeit bis zu einer unumgänglichen großen Amputation (oberhalb des Sprunggelenks) sowie Tod innerhalb eines Jahres. Die sekundären Endpunkte legten das Augenmerk auf die Rate aller Amputationen, die Todesfälle, die Ulkusheilung und Schmerzfreiheit, nicht zuletzt auf den funktionellen Status.

Im Schnitt waren die Patienten 69 Jahre alt, über die Hälfte Diabetiker, fast 70% Männer, ca. 60% (Ex-)Raucher, über 80% Hypertoniker; 26% hatten bereits einen Herzinfarkt hinter sich.

Mehr Amputationen als unter Placebo

Den primären Endpunkt erreichten 86 Patienten (33,2%) im Placeboarm und 96 (37,07%) im Gentherapiearm. Die Ampu-

tationsrate lag unter dem Einfluss des Wachstumsfaktors höher als unter Placebo: 25,87% vs. 21,24%; ähnlich war das Bild bei den Todesfällen: 17,76% vs. 15,06%.

Ein negatives Gesamturteil ergab sich auch hinsichtlich Sicherheit und Nebenwirkungen. Die Gentherapie schnitt fast in allen Parametern schlechter ab.

Auf der Ursachensuche geriet die Vorläuferstudie in den Brennpunkt: Die „recht positiven Ergebnisse“ waren offenbar völlig überinterpretiert. Dies nun korrigiert zu haben, ist das Verdienst von TAMARIS.

Vermutlich werden sich die Forscher nun Chancen mit der Stammzelltherapie ausrechnen. Oder es kommt ein ganz neuer Trend zum Zug: die Mikro-RNA-Forschung (s. Interview mit Prof. Frey). **(J.A.)** ■

Diagnostisches und therapeutisches Potenzial

Mikro-RNAs befeuern die Forscherfantasie

Kaum ein kardiovaskuläres Forschungszentrum lässt derzeit die Mikro-RNAs (miRs) links liegen; das diagnostische wie therapeutische Potenzial dieser erst seit Kurzem bekannten genetischen Regulatoren beflügelt die Fantasie der Wissenschaftler und Kliniker. Nach den Gründen für diese neue Begeisterung in den Labors hat CardioVasc den Kieler Kardiologen, Prof. Norbert Frey befragt.

„Es ist in der Tat so, dass die miRs in wenigen Jahren eine überragende Bedeutung erlangt haben, sowohl im Verständnis der Pathophysiologie als auch künftig wahrscheinlich in der Diagnostik und Therapie von kardiovaskulären Erkrankungen.“

miRs sind kleine Abschnitte von genetischem Material, die in der Lage sind, gleichzeitig eine Vielzahl von Genen zu regulieren. Die miRs werden auch vom Genom kodiert, man schätzt, dass es etwa 1000 miRs gibt – also deutlich weniger als Gene im Genom.

Die Hoffnung: Durch die Beeinflussung einer miR könnte gleichzeitig eine Viel-



© Jochen Aurmiller

*Prof. Dr. med.
Norbert Frey,
Universitäts-
klinikum Schles-
wig-Holstein,
Campus Kiel*

zahl von Genen therapeutisch in die richtige Richtung reguliert werden, also ein ganzes biologisches Programm würde günstig beeinflusst, im Gegensatz zu den klassischen Pharmaka, die jeweils nur ein Ziel angreifen.

Ein Beispiel: Es gibt eine miR, die nach ihrer Ausschaltung im k.o.-Verfahren verhindert, dass Mäuserzen eine Herzinsuffizienz entwickeln. Ferner weisen neue Daten auch von deutschen Arbeitsgruppen auf eine wichtige Rolle von miRs in der Entstehung der Arteriosklerose hin. Es ist natürlich vorstellbar, diese Ansätze auch auf Menschen zu übertragen und therapeutisch auszunutzen. Daran arbeitet bereits intensiv sowohl die akademische Forschung als auch die Biotech-Industrie.

Ein weiteres Anwendungsgebiet: miR als Biomarker. Das ist eine zweite Möglichkeit, über die erst seit Kurzem diskutiert und geforscht wird. Man hat erst in diesem Jahr zeigen können, dass sowohl bei der Herzinsuffizienz als auch bei Herzinfarkt und akutem Koronarsyndrom bestimmte Muster von miRs sich typisch verändern. Dies geschieht schon sehr frühzeitig, sodass man auch hier spekulieren darf, neue, klinisch relevante diagnostische und prognostische Marker in der Hand zu haben.

Diese Forschungsrichtung hat sich ungewöhnlich rasch entwickelt. Vor wenigen Jahren kannte man die miRs noch gar nicht, und jetzt kann man eine beispiellose Entwicklung, die rasante Translation aus der Grundlagenforschung in die Klinik, beobachten.

Die Forscher, enttäuscht von den bisherigen klinischen Ergebnissen der Stammzellforschung, haben nun wieder neue Träume ...“