

Tissue Engineering in der Dermatologie

**INTERVIEW MIT PROF. DR. MED. THOMAS HUNZIKER,
INSELSPITAL BERN**

1. Auf welchem Prinzip basiert das Tissue Engineering der Haut?

Ziel des Tissue Engineerings ist es, Gewebe- beziehungsweise Organfunktionen wiederherzustellen. Dank grosser Fortschritte in der Zellkultivierung und in den Biomaterialwissenschaften ist es heute möglich, aus Zellen, die entweder dem Patienten selbst (autolog) oder einem anderen Individuum (allogen) entnommen wurden, in vitro unter definierten Bedingungen verschiedene biologische Gewebesubstitute zu züchten, die dem Patienten (re)implantiert werden können.

Das Tissue Engineering der Haut wurde in den Achtzigerjahren möglich, als es gelang, Keratinozyten mit Hilfe eines Feeder(Nähr)-Zellsystems in geeigneten Kulturmedien effizient zu züchten. Die aus Hautbiopsien gewonnenen Keratinozyten wurden initial vor allem für die Heilung akuter Wunden, insbesondere bei Verbrennungen, eingesetzt. Die weitere Erforschung von Epidermis-, Dermis- und kombinierten epidermal-dermalen Hautäquivalenten, welche Keratinozyten und/oder Fibroblasten enthalten, hat in den letzten zehn Jahren zur Entwicklung einiger kommerzieller Hautersatzprodukte geführt.

2. Welche Hautersatzprodukte können unterschieden werden?

Einerseits müssen autologe und allogene Zelltransplantate gegeneinander abgegrenzt werden. Sie unterscheiden sich in ihrer immunologischen Interaktion mit dem Patienten und somit in ihrem Anwendungsprofil. Auch in Bezug auf die eingesetzten Zelltypen bestehen wesentliche Unterschiede: Fibroblasten und in Zukunft allenfalls auch Gefässendothelien werden ihrer Herkunft entsprechend vor allem in dermalen Äquivalenten, die Keratinozyten hinge-



gen als Epidermiserersatz eingesetzt. Andererseits besteht ein Unterschied in der Art der Wunden, bei welchen solche Technologien angewandt werden sollen. Zur Zeit stehen Tissue-Engineering-Produkte für chronische Wunden (insbesondere vaskuläre Ulcera cruris und diabetische Fussulzera) im Vordergrund. Gerade bei alten Patienten mit diesen chronischen Wunden ist auf Grund des vaskulär schlecht versorgten Wundgebietes die zelluläre Regenerationskapazität oft stark reduziert. Grossflächige akute Hautdefekte, insbesondere Verbrennungen, stellen jedoch eine weitere wesentliche Indikation für kultivierte Hautersatzprodukte dar. Vorderhand am besten dokumentiert sind die verschiedenen Modalitäten der Keratinozyten-transplantation.

3. Was für Vor- und Nachteile bringen autologe gegenüber allogenen Produkten mit sich?

Sowohl autologe wie allogene Hautzellen können die Neubildung von Granulationsgewebe und die Reepithelisation stimulieren. Beide sezernieren Wachstumsfaktoren und Zytokine, die für die Wundheilung wesentlich sind. Allogene Zellen sind jedoch reine Wundstimulatoren, da



Abbildung:

- a) Auszupfen von Haaren aus der parieto-okzipitalen Kopfhaut
- b) Anagenhaar mit mehrschichtiger äusserer epithelialer Haarwurzelscheide (Pfeil)
- c) EpiDex, ein 1 cm durchmessendes, hochdifferenziertes Epidermisäquivalent, armiert mit einer Silikonmembran
- d) Applikation von EpiDex auf ein sauber granulierendes chronisches Ulcus cruris

sie letztlich abgestossen werden. Definitiv einwachsen können beim immunkompetenten Menschen nur autologe Zellen. Allogene Zelltransplantate sind extensiv auf Infektionserreger wie zum Beispiel Hepatitis- und HIV-Viren zu testen. Demzufolge steht hier neben der immunologischen die mikrobiologische Sicherheit im Vordergrund. Da die Zellen in vitro zu einer massiven Proliferation stimuliert werden, stellt sich bei autologen Zelltransplantaten eher die Frage nach der Wahrscheinlichkeit einer malignen Entartung. Bis heute wurden allerdings keine Fälle von Hauttumoren im Areal solcher Behandlungen mitgeteilt. Falls sich allogene Tissue-Engineering-Produkte ohne wesentlichen Wirkungsverlust konservieren lassen, können sie in grossem Volumen vorfabriziert werden, womit sich die Kosten senken lassen sollten.

4. Sie haben Pionierarbeiten in der Herstellung und Anwendung autologer Keratinozyten-Transplantate aus Haarfollikeln geleistet. Welche Vorteile bringen diese Epidermisäquivalente gegenüber Keratinozyten-Transplantaten aus Hautbiopsien?

Aus Hautbiopsien gewonnene interfollikuläre Keratinozyten zeigen bei jungen Patienten ein hohes Proliferationspotenzial. Im Alter jedoch verlieren sie immer mehr von ihrer Fähigkeit, sich zu vermehren. Bei unseren Untersuchungen zum Wachstumsverhalten von Zellen aus der äusseren epithelialen Haarwurzelscheide (ORS = «outer root sheath»-Keratinozyten) liessen sich diese auch bei älteren Patienten noch nachhaltig zur Proliferation stimulieren. Anstelle der für den Arzt aufwändigen und für den Patienten oft schmerzhaften, eine weitere Wunde setzenden Hautbiopsie werden die Zellen aus gezupften Anagenhaaren des Kopfes gewonnen. Dank einer speziellen Technologie werden in der etwa zwei Wochen dauernden Primärkultur pluripotente Keratinozyten-Vorläuferzellen angereichert, welche in vivo sowohl an der Regeneration der epithelialen Haaranlage als auch der interfollikulären Epidermis beteiligt sind. Innert weiterer zwei Wochen lässt sich im Labor mit diesen Zellen in einer organotypischen Sekundärkultur ein zirka 1 cm durchmessendes, hochdifferenziertes Epidermisäquivalent anzüchten, welches sich ambulant mittels einer Silikonträger- und Schutzmembran auf eine gut vorbereitete Hautwunde applizieren lässt.

Dieses Verfahren wurde in den letzten vier Jahren in ein kommerzielles Produkt, EpiDex, umgesetzt und in einer aufwändigen klinischen Studie getestet. Auf Grund der Resultate dieser Studie besteht in der Schweiz ab 2004 die Kassenzulässigkeit für therapierefraktäre vaskuläre Ulcera cruris, bei welchen eine Eigenhauttransplantation indiziert ist. EpiDex ist als so genanntes Nischenprodukt mit schätzungsweise 100 Behandlungen pro Jahr in der Schweiz zu betrachten. Eine erfolgreiche Applikation setzt eine optimale Betreuung der Patienten durch speziell geschulte Wundspezialisten voraus. EpiDex wird daher nur an spezialisierten Zentren angeboten.

5. Wie erfolgreich ist die Behandlung schwer therapierbarer chronischer Ulcera mittels autologer Keratinozyten-Transplantate aus Haarfollikeln im Vergleich zur Mesh-Graft-Transplantation?

Wie erwähnt, wurde die ambulante Applikation von EpiDex in einer multizentrischen, randomisierten Studie an 77 Patienten mit der stationär durchgeführten Spalthauttransplantation (Mesh-Graft), der chirurgischen Standardtherapie für auf konservative Massnahmen nicht ansprechende chronische vaskuläre Ulcera cruris, verglichen. EpiDex erwies sich als gleich wirksam und stellt somit eine nichtinvasive, patientenfreundliche Alternative dar, bei welcher der Patient ambulant behandelt werden kann. Dank der ambulanten Applikation resultiert eine für Problemwunden vertretbare Kosten-Nutzen-Relation.

6. Gibt es auch andere Bereiche der Dermatologie, die von dieser neuen Technologie profitieren könnten?

Vom Konzept her ist diese Technologie für ein breites Spektrum epidermaler Pathologien einsetzbar. Neben den chro-

nischen Problemwunden denke ich an akute Wunden, zum Beispiel nach Tumorexzisionen und in der Traumatologie. Bei tiefer greifenden akuten Wunden braucht es jedoch zum epidermalen auch einen dermalen Ersatz, bei grossflächigen Hautdefekten ein modifiziertes Applikationssystem der autologen Keratinozyten, welche zum Beispiel als Einzelzellsuspension auf die Wunde gesprayed werden können. Modifizierte Technologien bieten sich auch für kosmetologische (skin rejuvenation) und gentherapeutische Ansätze an.

7. Welchen Stellenwert hat heute das Tissue Engineering in der Behandlung chronischer Wunden, und wie könnte es sich in Zukunft entwickeln?

Generell leidet das Tissue Engineering im Moment unter der angespannten finanziellen Lage im Gesundheitswesen und der restriktiven Haltung der Regulationsbehörden, welche sich zum Teil mit dieser neuen Produktesparte schwer tun und wissenschaftlich oder klinisch kaum realisierbare

Auflagen fordern. Abgesehen von wenigen Ausnahmen ist das Umsetzen von Laborprototypen in registrierte und allenfalls kassenpflichtige Tissue-Engineering-Produkte vorerst weit gehend gescheitert. Wahrscheinlich werden in Zukunft nur wenige, gut dokumentierte Produkte für die Wundbehandlung der Haut ein Nischendasein im Segment der therapierefraktären chronischen Wunden sowie in der Verbrennungstherapie und rekonstruktiven Chirurgie führen können. ■

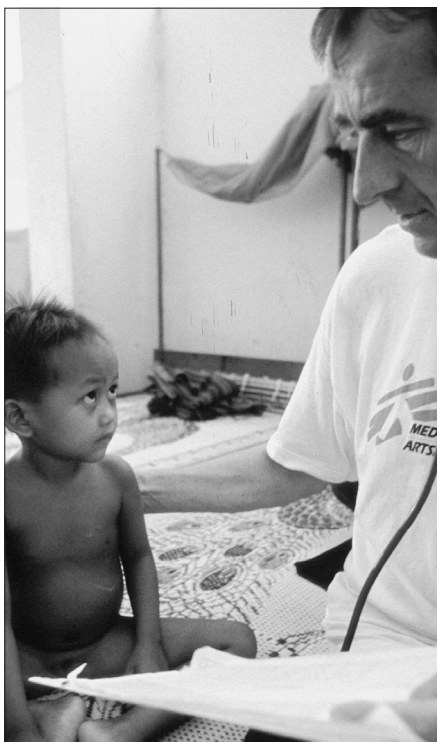
Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Th. Hunziker

Dermatologische Klinik, Inselspital
3010 Bern

E-Mail: thomas.hunziker@insel.ch

Die Redaktion dankt Herrn Prof. Dr. med. Thomas Hunziker für das interessante Gespräch.



**Medizinische Hilfe
für Menschen in Not.
Weltweit.**



Postfach, 8030 Zürich
Tel. 01 385 94 44, Fax 01 385 94 45
www.msf.ch, PK 12-100-2

Ja, ich möchte mehr über die Arbeit von Médecins Sans Frontières erfahren. Bitte senden Sie mir deshalb:

- CD-Rom
- Jahresbericht
- Spendeunterlagen

Name/Vorname _____

Strasse _____

PLZ/Ort _____

E-Mail _____