

**Aus der Klinik für Kiefer und plastische Gesichtschirurgie**

**der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

**Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. N. Kübler**

**Evidenzbasierte Evaluation der Publikationen im Bereich**

**Tissue Engineering und Regenerative Medizin**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors  
der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf

vorgelegt von

Christian Gerges

2010

**Als Inauguraldissertation Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen  
Fakultät der Heinrich-Heine- Universität Düsseldorf**

gez. Univ. Prof. Dr. med. Joachim Windol, Dekan

Referent: Prof. Dr. Dr. Meyer

Korreferent: Priv.-Doz. Picker

## **Inhaltsverzeichnis:**

### Inhaltsverzeichnis:

<u>.....</u>	<u>3</u>
<u>Einleitung</u>	<u>4</u>
<u>Hintergrund.....</u>	<u>4</u>
<u>Tissue Engineering und Regenerative Medizin.....</u>	<u>6</u>
<u>Evidenzbasierte Medizin.....</u>	<u>9</u>
<u>Zielsetzung der Arbeit.....</u>	<u>11</u>
<u>Methoden.....</u>	<u>13</u>
<u>Ergebnisse.....</u>	<u>14</u>
<u>Diskussion.....</u>	<u>41</u>
<u>Zusammenfassung.....</u>	<u>47</u>
<u>Literaturverzeichnis.....</u>	<u>49</u>

## Einleitung

## Hintergrund

Dank der rasanten Forschung in der Humanmedizin liegt die durchschnittliche Lebenserwartung in Deutschland heute bei ca. 80 Jahren und muß jährlich nach oben korrigiert werden (Statistisches Bundesamt, 2003/2005). Diese Entwicklung konnte vor allem durch die erfolgreiche Bekämpfung von Infektionskrankheiten und die Öffnung des Gesundheitswesens für die breite Bevölkerung erreicht werden. Während die Medizin in der dritten Welt bis heute weitestgehend mit diesen Problemen kämpfen muß, haben sich die Anforderungen an die moderne, westliche Medizin geändert. Immer wichtiger wird die Bekämpfung degenerativer Prozesse die neben hereditären Ursachen sowohl alters- als auch wohlstandsbedingt sein können. Eines der Folgen dieser Wohlstandsgesellschaft ist beispielsweise das metabolische Syndrom. Durch dieses begünstigt, führen degenerative Veränderungen z.B. der Gefäße letztlich zur KHK, welche im Jahr 2004 die häufigste Todesursache in Deutschland war (Statistisches Bundesamt, 2004). Die Patienten sind jedoch in der Regel multimorbide und leiden nicht an einer isolierten Erkrankung. So sind immerhin knapp 50% aller dialysepflichtigen Patienten in Europa und USA Diabetiker, deren Nieren aufgrund von diabetischer Nephropathie irreversibel geschädigt wurden (Herold, 2007). Die Fragestellung hinter all diesen Erkrankungen ist: Wie kann man die Funktionseinschränkung und letztlich den Ausfall der Organe bzw. Organsysteme kompensieren? Welche Optionen bleiben z.B. bei einer progredierenden Herz- oder Niereninsuffizienz?

Bisher wird folgendes Prozedere eingehalten: Nach erfolgloser medikamentöser Therapie kommen maschinelle Ersatzverfahren zum Einsatz. Diese sind jedoch nicht annähernd so effektiv wie echte Organe. Sie sind mit vielen Einschränkungen sowie Belastungen des Patienten verbunden. Schließlich können diese Methoden den Patienten auch nicht heilen, sondern verdammen ihn zu einer lebenslangen Therapiebedürftigkeit. Letzten Endes bleibt dann nur noch die Organspende.

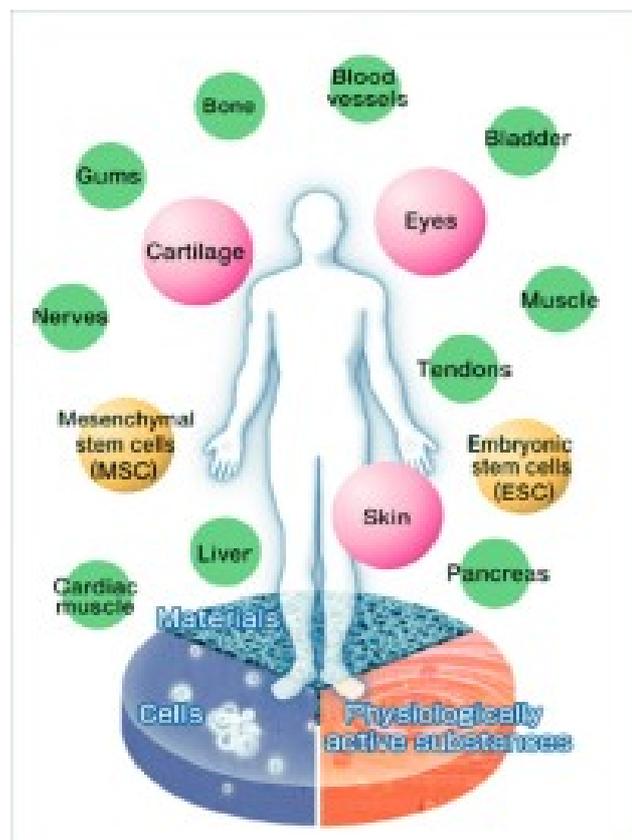
Obwohl im Jahr 2006 fast 4000 Organe in Deutschland transplantiert wurden, steht diesem Angebot eine um das vielfache höhere Nachfrage gegenüber. So warten in Deutschland dreimal so viele Patienten auf eine Niere, wie Transplantate vermittelt werden können (Statistisches Bundesamt, 2007), (Deutsche Stiftung Organtransplantation, 2007).

*Regenerative Medizin* und speziell *Tissue Engineering* bieten Lösungen für die Probleme der modernen Medizin. Die autologe Stammzelltransplantation zur Regeneration von Gefäßen und kontraktile Substanzen gehört heute zur möglichen Therapie bei Myokardinfarkt (Strauer *et al.*, 2005). Mithilfe des *Tissue Engineering* ist bereits eine bessere Ossifikation, beispielsweise nach Mandibulärer Cystenukulation nachgewiesen worden (Pradel *et al.*, 2006). Desweiteren werden Haut- und Knorpelersatz bereits erfolgreich durch *Tissue Engineering* hergestellt. So ist für die Zukunft auch eine Regeneration von komplexen Organsystemen denkbar. Um evidenzbasierte Leitlinien für Behandlungskonzepte der einzelnen medizinischen Disziplinen zu entwickeln ist die exakte Kenntnis der Studienlage eine grundlegende Voraussetzung. Der Umfang und die Geschwindigkeit des Fortschrittes in diesem fächerübergreifenden Forschungsgebiet machen daher eine evidenzbasierte Evaluation der Forschung notwendig.

## Tissue Engineering und Regenerative Medizin

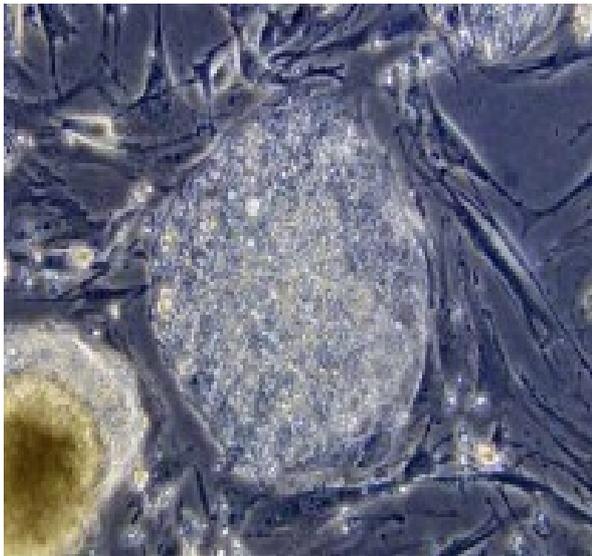
### Regenerative Medizin

**Regenerative Medizin** ist ein interdisziplinäres Forschungsgebiet der Biologie, Medizin und der Ingenieurwissenschaft. Dabei werden durch den Einsatz verschiedener Methoden abgestorbene oder erkrankte Gewebe wiederhergestellt, ersetzt, oder körpereigene Regenerations- und Reparaturprozesse angeregt. Die beiden wichtigsten Methoden der *Regenerativen Medizin* sind die Stammzelltransplantation und das *Tissue Engineering* (Miller, 2005).



### Stammzelltransplantation

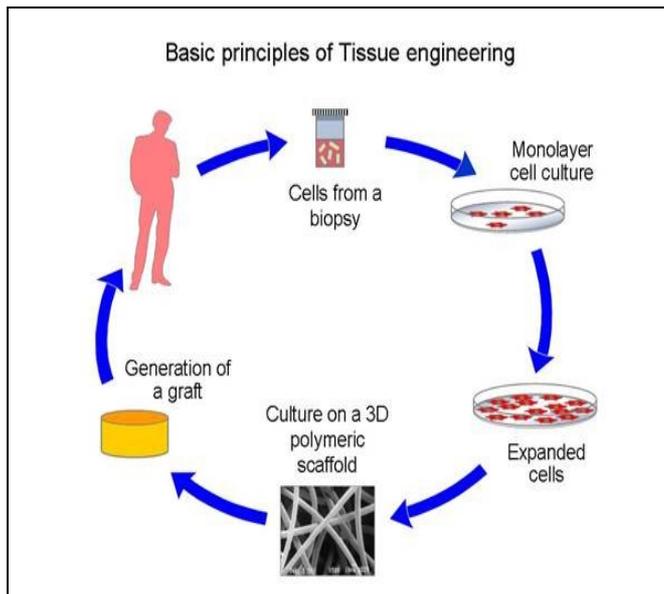
**Stammzellen** sind Zellen, die sich in zwei wichtigen Merkmalen von anderen Zellen des Körpers unterscheiden. Erstens, sie sind undifferenzierte Zellen, die die Fähigkeit haben, sich selbst über einen sehr langen Zeitraum durch Zellteilung zu erneuern. Zweitens, unter bestimmten physiologischen oder experimentellen Bedingungen ist es möglich eine Differenzierung der Zellen zu induzieren, die den Zellen spezielle Funktionen ermöglicht, wie beispielsweise



den Kardiomyozyten oder den Insulinproduzierenden  $\beta$ -Zellen des Pankreas. Hierbei unterscheidet man zwei Arten von Stammzellen; die embryonalen und die adulten Stammzellen. Während embryonale Stammzellen in der Lage sind sich in jedes Gewebe

zu differenzieren, entwickeln sich adulte Stammzellen meist zu den jeweiligen Zellen des Gewebes in dem sie sich befinden. Eine gewisse Plastizität ist jedoch auch hier vorhanden, die allerdings zur Zeit noch nicht genau erforscht ist (NIH, 2007). Adulte Stammzellen lassen sich weiter unterteilen. Für die *Regenerative Medizin* sind jedoch vor allem die hämatopoetischen sowie die mesenchymalen Stammzellen von besonderer Bedeutung. Beide können aus dem Knochenmark gewonnen werden und sind in der Lage, in verschiedene Zellen wie z.B. Muskel-, Haut-, oder Leberzellen zu differenzieren. Die Stammzelltransplantation im Sinne der *Regenerativen Medizin* bezeichnet die Übertragung von Stammzellen, mit dem Ziel ein defektes oder abgestorbenes Gewebe zu ersetzen und neues gesundes Gewebe zu bilden (Tögel, 2007).

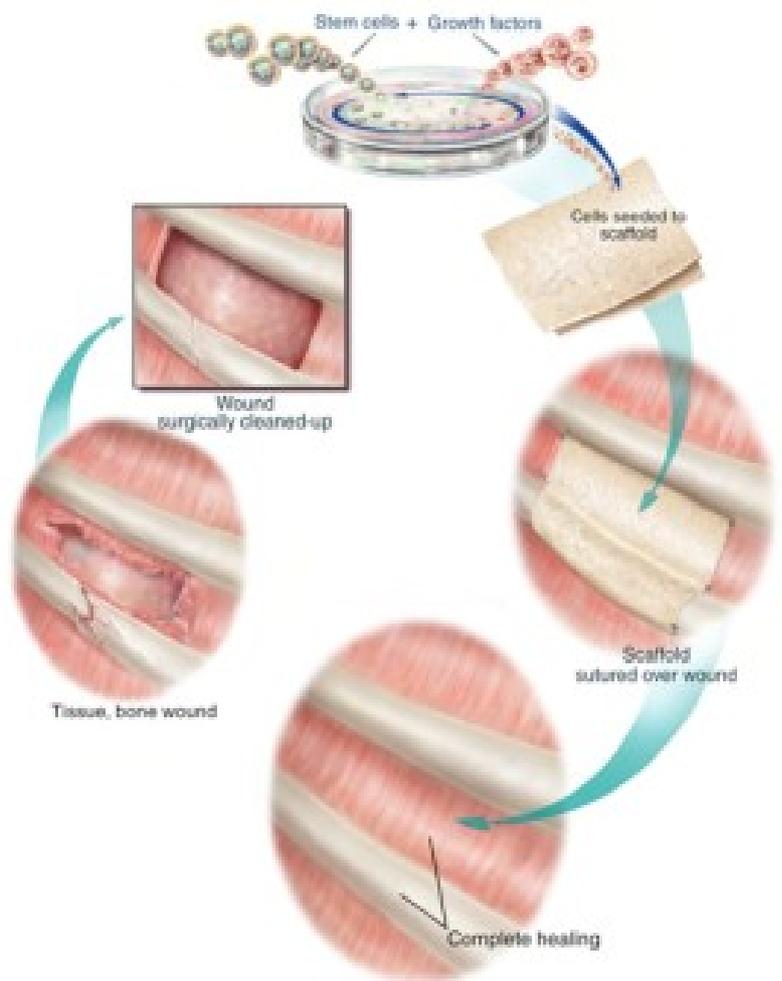
*Tissue Engineering*



## **Tissue Engineering**

ist definiert als die Anwendung von Prinzipien und Methoden der Ingenieurstechnik und der Biowissenschaft um ein fundamentales Verständnis der Struktur-Funktion-Beziehung von

gesunden und pathologischen Säugetiergeweben zu erhalten, sowie die Entwicklung von biologischem Ersatzmaterial um Gewebefunktionen zu ersetzen, erhalten oder zu verbessern (Skalak and Fox, 1988). Daraus ergeben sich zwei Hauptanwendungsgebiete des *Tissue Engineering*. Die produzierten Gewebe können benutzt werden, um beispielsweise die Wirkung von Medikamenten im Bezug auf Aufnahme, Toxizität und Metabolismus zu erforschen. Der therapeutische Ansatz hingegen verfolgt das Ziel durch Tissue Engineering biologisches Ersatzmaterial zu gewinnen (McIntire, 2002). Um ein Gewebe herzustellen nutzt man verschiedene Ansätze, *Pathways*. Im ersten *Pathway* verwendet man ein Grundgerüst, ein sogenanntes *Scaffold*, auf welchem bereits im Vorfeld Zellen ausgesät sind. In einem Bioreaktor, in welchem ein physiologisches Umfeld vorherrscht, reift das Gewebe. Diese Phase wird als In-vitro Phase bezeichnet. Anschließend wird das Gewebe implantiert, um in der In-vivo Phase weiter zu wachsen. Dabei unterliegt das Gewebe einem ständigen *Remodelling* (Langer and Vacanti, 1993). Entscheidend für beide Phasen ist die Zellproliferation und Migration, der Aufbau einer Extrazellulärmatrix, sowie die Rückbildung des *Scaffolds* und die ständig ablaufenden Umbauvorgänge des Gewebes. In einem zweiten *Pathway* nutzt man *Scaffolds*, auf denen keine Zellen im Vorfeld implantiert wurden. Diese *Scaffolds* sind allerdings so konstruiert, dass Sie sowohl endotheliale als auch mesenchymale Vorläuferzellen dazu anregen, sich anzulagern und so das neue Gewebe zu bilden (Mendelson and Schoen, 2006).



## Evidenzbasierte Medizin

**Evidenz** (lat. *evidentia* = Augenscheinlichkeit ) bedeutet umgangssprachlich: Augenschein, Offenkundigkeit, völlige Klarheit. „Das ist doch evident“ bedeutet somit, dass etwas nicht weiter hinterfragt werden muss.

Im Kontext der Evidenzbasierten Medizin hat der Begriff Evidenz eine völlig andere Bedeutung. Hier leitet er sich vom englischen Wort "evidence" (= Aussage, Zeugnis, Beweis, Ergebnis, Unterlage, Beleg) ab und bezieht sich auf die Informationen aus wissenschaftlichen Studien und systematisch zusammengetragenen klinischen Erfahrungen, die einen Sachverhalt erhärten oder widerlegen. Der Begriff „evidence-based medicine“ wurde schon Anfang der 90er Jahre von [Gordon Guyatt](#) geprägt (Guyatt *et al.*, 1992). David Sackett definiert mit vier seiner Kollegen 1996 in einem berühmt gewordenen und vielzitierten Editorial des British Medical Journal Evidenzbasierte Medizin folgendermaßen :

*„The conscientious, explicit and judicious use of current best evidence in making decisions about the care of individual patients. The practice of evidence based medicine means integrating individual clinical expertise with the best available external evidence from systematic research“*(Sackett *et al.*, 1996)

Evidenzbasierte Medizin (EbM = beweisgestützte Medizin) ist demnach der gewissenhafte, ausdrückliche und vernünftige Gebrauch der gegenwärtig besten externen, wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung individueller Patienten. Unter Evidenz-basierter Medizin ("evidence based medicine") oder evidenzbasierter Praxis ("evidence based practice") im engeren Sinne versteht man also eine Vorgehensweise des medizinischen Handelns. Diese Technik umfasst die systematische Suche nach der relevanten Evidenz in der medizinischen Literatur für ein konkretes klinisches Problem, die kritische Beurteilung der Validität der Evidenz nach klinisch epidemiologischen Gesichtspunkten; die Bewertung der Größe des beobachteten Effekts sowie die Anwendung dieser Evidenz auf den konkreten Patienten mit Hilfe der klinischen Erfahrung und der Vorstellungen der Patienten(Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin, 2007). Zur Unterstützung der Beurteilung der Studiengültigkeit hat sich inzwischen eine

international akzeptierte Hierarchie nach Evidenzstärke (Levels of Evidence) als hilfreich erwiesen. Hierin gewichtet EBM Evidenz in Bezug auf die Methodik, mit der Erkenntnisse gewonnen wurden. Die höchste Stufe der Evidenz bilden demnach systematische Übersichtsarbeiten, die randomisierte, prospektive klinische Studien zusammenfassen. An niedrigster Stelle stehen Expertenmeinungen. (Konsensuskonferenzen), die nicht durch wissenschaftliche Untersuchungen belegt werden und deren wissenschaftliche Basis wenig transparent ist. Eine mögliche Einteilung wird in der Tabelle wiedergegeben.

### **Hierarchie der Evidenz**

<b>Stufe</b>	<b>Evidenz-Typ</b>
<b>Ia</b>	Evidenz aufgrund von Meta-Analysen randomisierter kontrollierter Studien in systematischen Übersichtsarbeiten
<b>Ib</b>	Evidenz aufgrund mindestens einer randomisierten kontrollierten Studie
<b>IIa</b>	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten kontrollierten Studie ohne Randomisierung
<b>IIb</b>	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, quasi-experimentellen Studie
<b>III</b>	Evidenz aufgrund gut angelegter, nicht experimenteller deskriptiver Studien (z.B. Fall- Kontrollstudien)
<b>IV</b>	Evidenz aufgrund von Berichten/Meinungen von Expertenkreisen, Konsensuskonferenzen und/oder klinischer Erfahrung anerkannter Autoritäten ohne transparenten Beleg

(AHCPR, 1992) (Schwarzer *et al.*, 2000)

## Zielsetzung der Arbeit

Ein wesentlicher Bestandteil der Evidenz basierten Medizin ist die Charakterisierung von dem Wissen in der Medizin nach Ihrer „Sicherheit der Aussage“. Evidenzbasiertes Wissen wird gerne von Institutionen oder Arbeitsgemeinschaften wie z.B. der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) aufgenommen, und dient den Ärzten als Entscheidungshilfe in bestimmten Situationen. Mithilfe evidenzbasiertem Wissen wird die medizinische Versorgung im Sinne der Qualitätssicherung optimiert und ökonomische Gesichtspunkte berücksichtigt. Auf der Basis evidenzbasierten Wissens können schließlich allgemeine Leitlinien entwickelt werden. Die Forderung nach einer Qualitätssicherung und Entwicklung von Leitlinien ist vom Gesetzgeber seit 1988 auch juristisch festgelegt (§135a und §137e SGB V 1988) (Sozialgesetzbuch, 1988). Die evidenzbasierte Medizin (EBM) stellt dabei das wissenschaftliche Verfahren dar, dass die methodischen Vorgaben gibt, und sich in der klinischen Entscheidungsfindung bei der Diagnose und Behandlung von Krankheiten auf die beste vorhandene Evidenz abstützt (Steurer, 1997). Dabei sollte die Identifikation der evidenzbasierten Informationen systematisch, insbesondere unter Einbeziehung medizinischer Datenbanken erfolgen. Die Beurteilung der gefundenen Evidenz geschieht dann anhand klinisch- epidemiologischer Prinzipien. Im Weiteren folgt die Überprüfung auf die klinische Umsetzbarkeit solcher als evident eingestuftem Behandlungen. Die Adäquanz solcher Verfahren muss abschließend kontinuierlich klinisch überprüft werden (Bucher *et al.*, 1997). Die aktuelle Vorgehensweise der Entwicklung und Implementierung von Leitlinien in der Medizin, wie sie die medizinischen Fachgesellschaften in den verschiedenen Ländern seit langem betreibt (European Commission Biomed, 1997), machen es notwendig, einen Überblick über das Literaturwissen der jeweils zu untersuchenden Behandlung zu bekommen. Da bisher keine Arbeit die Gesamtheit der Therapiekonzepte im Bereich von Tissue Engineering und Regenerativer Medizin nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin untersucht hat, war es das Ziel dieser Studie, die Literatur Therapieansätze mit Tissue Engineering und Regenerativer Medizin nach EBM-Kriterien zu evaluieren.

Die entscheidende Fragestellung soll hierbei sein, ob und in welchem Ausmaß schon jetzt evidenzbasierte Ergebnisse für den Einsatz der Wissenschaft vorliegen.

## Methoden

Auf der Basis elektronischer Medien wurde eine ausführliche Literatursuche bezüglich der seit 1984 publizierten Studien zum Thema Tissue Engineering und Regenerative Medizin durchgeführt. Als Basis dienten

1. die Bibliothek der Universität Düsseldorf sowie
2. verschiedene elektronische Medien:
  - die Medline der National Library of Medicine (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.)
  - The Cochrane Library (<http://www.cochrane.de/de/index.htm>)
  - das deutsche Ärzteblatt (<http://www.aerzteblatt.de>)
  - das Fraunhofer Institut (<http://www.fraunhofer.de>)
  - das International Technology Research Institute (<http://www.wtec.org/loyola/itri/>)

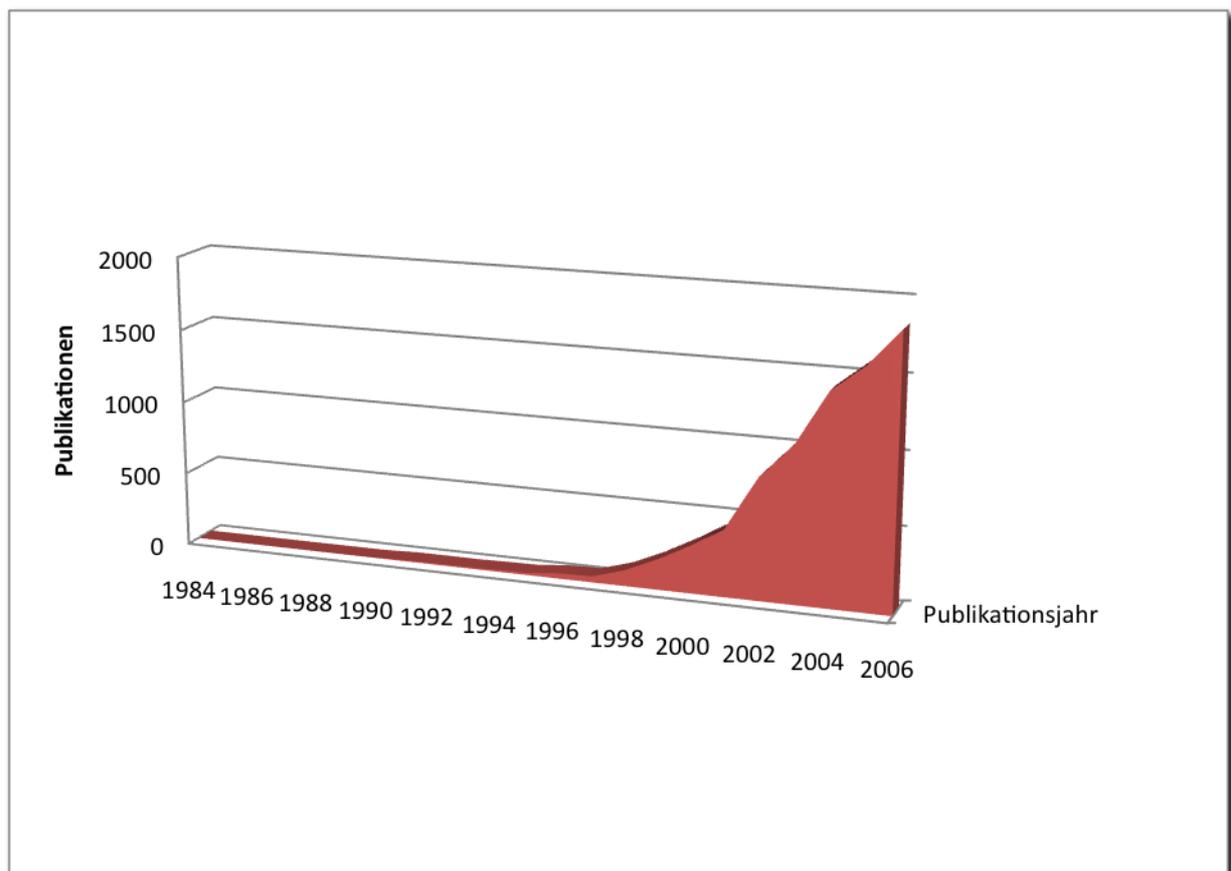
Anschließend wurde die gefundene Literatur nach Redundanzen sowie falschpositiven

Treffern gesichtet. Die Ein- und Ausschlusskriterien der Suche wurden interaktiv überprüft, um das Rechercheziel möglichst effektiv zu erreichen. Aus den zahlreichen Studien wurden die klinischen Versuche besonders intensiv analysiert und tabellarisch zusammengefasst. Die Qualitätsbeurteilung der dabei gefundenen Studien erfolgte nach standardisierten, evidenzbasierten Kriterien. So wurden adäquat randomisiert kontrollierte Studien als qualitativ hochwertig eingestuft, deskriptive oder retrospektive Studien dagegen erhielten einen geringeren Evidenzgrad. Die Studien wurden nach klinischem Anwendungsgebiet, Organsystemen, Gewebearten, Grad der Evidenz, verwendete Zellarten und Erscheinungsdatum eingeteilt und untersucht.

## Ergebnisse

Die durchgeführte Literaturrecherche der Publikationen seit 1984 ergab 9235 Titel, die sich mit dem Thema *Tissue Engineering* befassen. Davon jedoch nur 1842 Reviews. 2425 dieser Artikel arbeiteten explizit mit Stammzellen. Zum Thema *Regenerativer Medizin* erschienen lediglich 1077 Artikel von denen 694 auch Stammzellen nutzten. Die erste Publikation erschien 1984. Vor 1984 wurde auch im Bereich Tissue Engineering und Regenerativer Medizin geforscht. Allerdings liefen diese Ergebnisse unter dem allgemeinen Oberbegriff der Stammzellforschung.

Tabelle 1



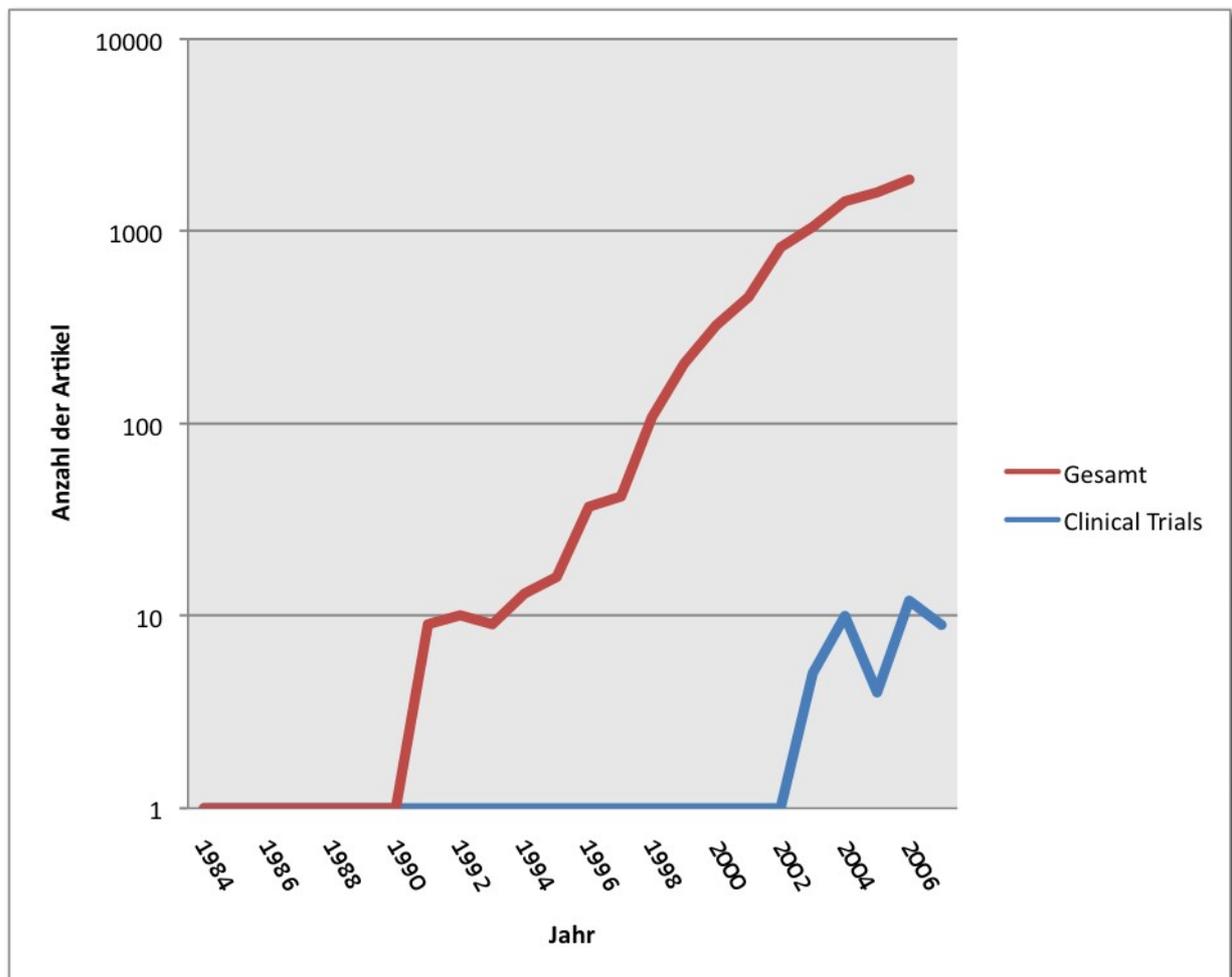
(Tabelle-1, 2009): Publikationen seit 1984

In den darauffolgenden sechs Jahren wurden lediglich drei weitere Artikel publiziert.

Von 1986 bis 1988 wurde nicht ein einziger Artikel veröffentlicht. Bis 1998 stieg die Anzahl der Publikationen nur sehr langsam und hielt sich weit unter 100 pro Jahr. 1998 erreichte man erstmals einen dreistelligen Bereich. Ab diesem Jahr stieg die Zahl der Veröffentlichungen rasant an. 2001 näherte man sich der 500 Artikel und 2003 wurden schon mehr als 1000 Artikel veröffentlicht. Im Jahr 2006 sind bereits 1846 Publikationen erschienen.

Um die Aktuelle Forschung in ein klinisches Behandlungskonzept zu integrieren sind vor allem die klinischen Studien von Bedeutung.

Tabelle 2



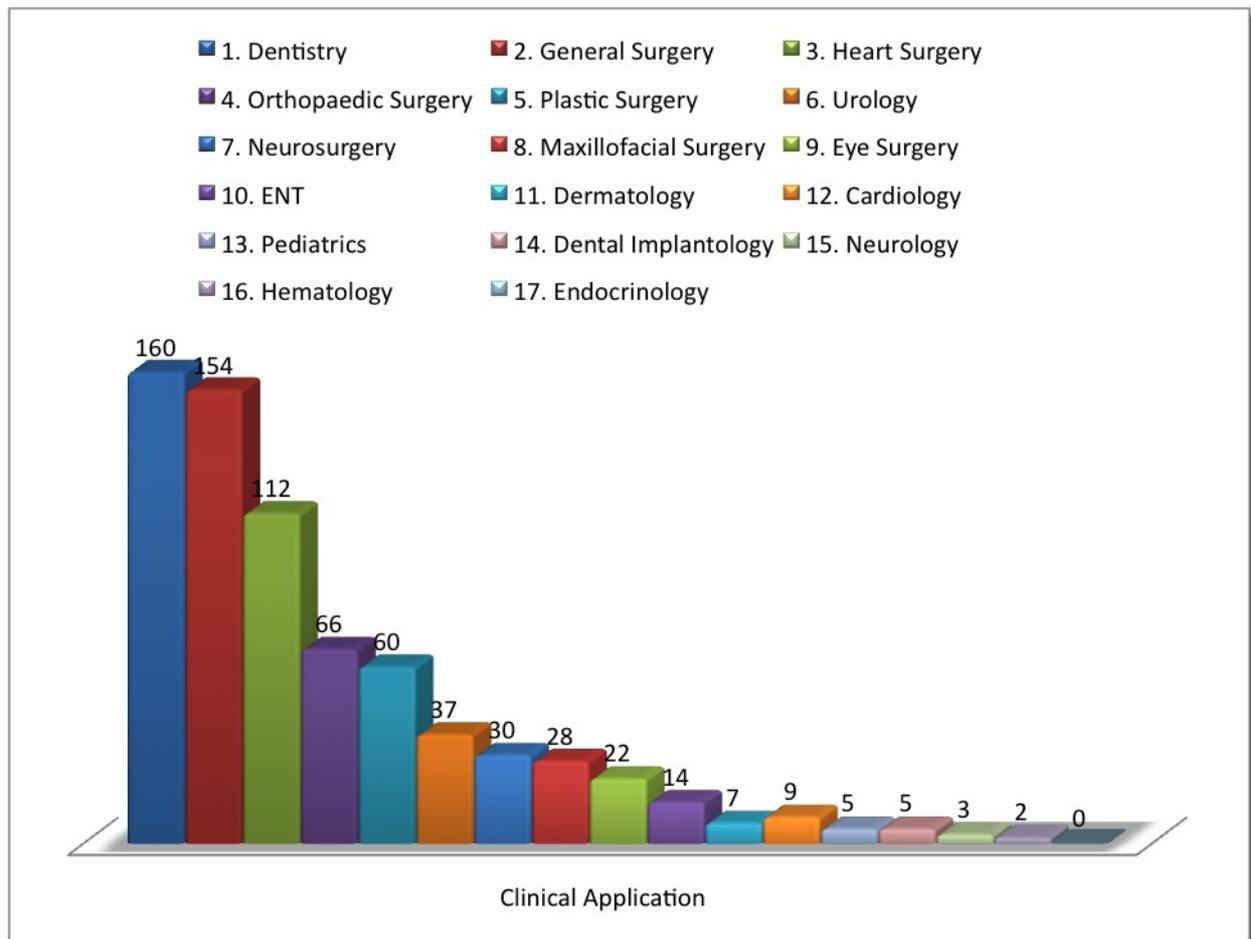
(Tabelle-2, 2009): Anteil der klinischen Studien an Gesamtveröffentlichungen

Im Vergleich zum gesamten Forschungsbereich Tissue Engineering wurde erst sehr

spät mit der klinischen Forschung begonnen. Erst 13 Jahre nach der ersten Veröffentlichung wurde eine klinische Studie publiziert. Von 1997 bis 2003 wurden sehr unregelmäßig vereinzelte klinische Studien durchgeführt. Bis auf einen kleinen Einbruch im Jahr 2005 steigt die Zahl der klinischen Studien seit 2003 jedoch steil an. Dabei ist die Steigung der klinischen Studien größer, als die der Gesamtveröffentlichung.

Für die genaue Einschätzung der aktuellen Forschungssituation ist nun die Untersuchung der einzelnen Anwendungsgebiete von Tissue Engineering erforderlichlich.

Tabelle 3



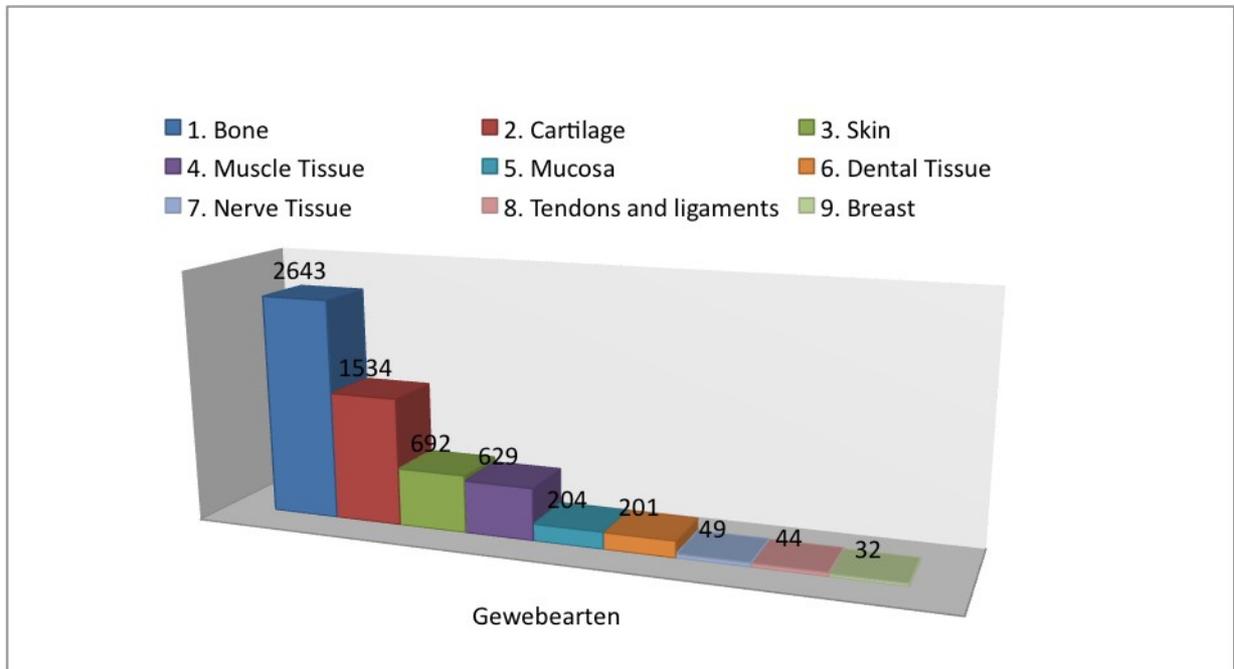
(Tabelle-3, 2009): Einteilung der Artikel nach klinischer Anwendung

Sowohl in der Zahnmedizin als auch in der Allgemein- und Viszeralchirurgie ist *Tissue Engineering* zur Zeit offensichtlich Gegenstand besonders intensiver Forschung. Die hohe Anzahl an Veröffentlichung relativiert sich jedoch wenn man

berücksichtigt, dass von den 154 Artikeln in der Allgemein- und Viszeralchirurgie gerade einmal eine klinische Studie enthalten ist. Die Zahnmedizin stellt im Gegensatz dazu mit sechs klinischen Studien von denen zwei randomisierte, kontrollierte Studien sind schon den Großteil aller klinischen Anwendungen auf diesem Gebiet. Beide liegen überraschender Weise noch vor den klassischen Fächern wie Orthopädie und Dermatologie, welche vor allem in der öffentlichen Diskussion, sowie der Laienpresse eher mit diesen Themen assoziiert werden. Die Endokrinologie hat bis dato noch keinen einzigen Artikel zu diesem Thema veröffentlicht.

Die einzelnen Fachbereiche der Medizin haben zahlreiche Überschneidungspunkte. Verschiedene Gewebearten werden von mehreren Fächern untersucht. So benötigt man Knochen sowohl in der Orthopädie als auch in der Zahnmedizin. Eine Betrachtung der verwendeten Gewebsarten in den einzelnen Veröffentlichungen ist daher unerlässlich.

Tabelle 4



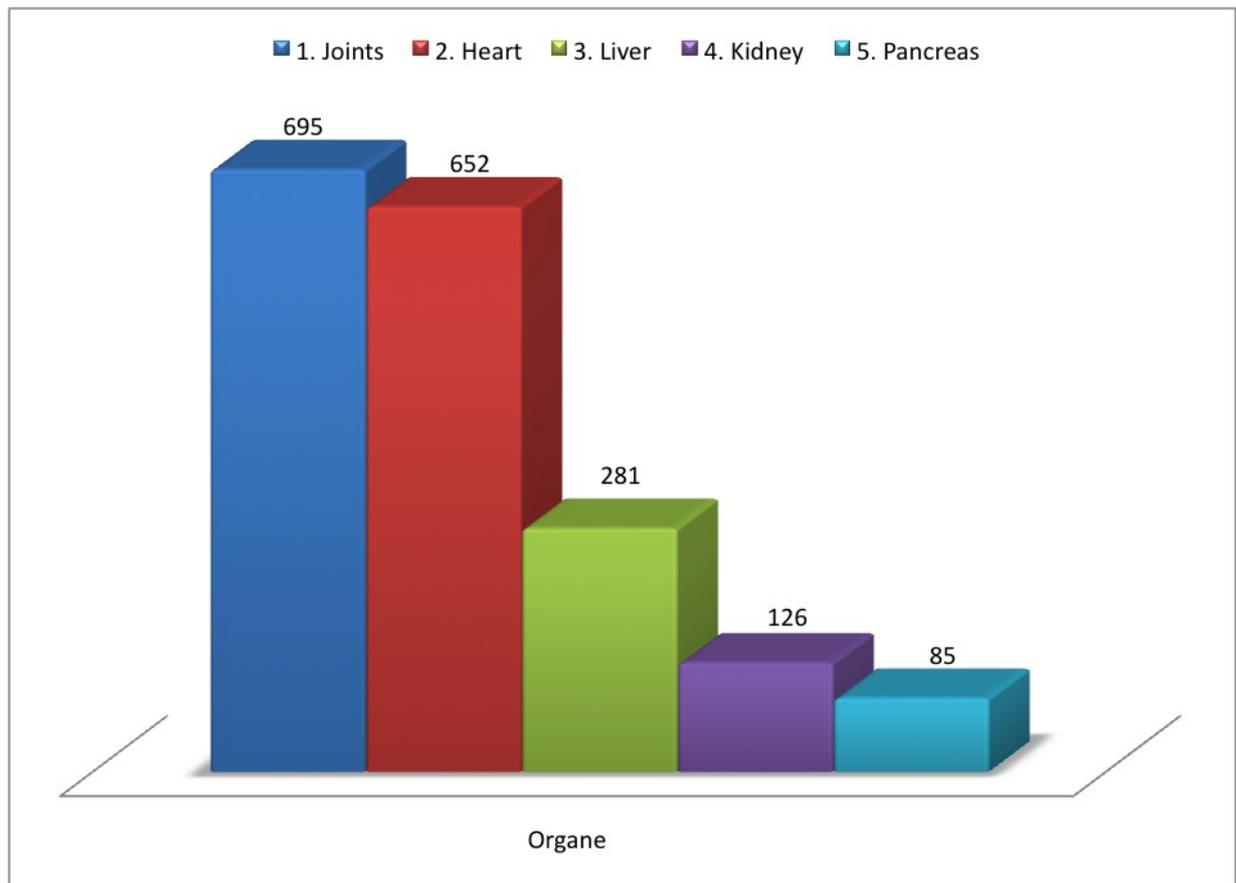
(Tabelle-4, 2009): Einteilung der Artikel nach verwendeten Geweben

Die mit Abstand am häufigsten verwendete Gewebsart ist der Knochen. 2643 Artikel beschreiben Untersuchungen an diesem Gewebe. Da dieser, wie bereits oben

erwähnt, in mehreren Fachgebieten eine wichtige Rolle spielt, ist dies nicht erstaunlich. Nennenswerte Gewebe sind außerdem noch der Knorpel mit 1534 Artikeln, sowie Haut- mit 692 und Muskelgewebe mit 629 Artikeln. Alle anderen Gewebsarten spielen eine eher untergeordnete Rolle im Bereich *Tissue Engineering*.

Eines der Ziele des Tissue Engineering ist die vollständige Regeneration und Neubildung von Organen. Eine Übersicht darüber, welche Organe am häufigsten untersucht werden kann ein Hinweis darauf sein, in welchem Forschungsbereich am ehesten Erfolge zu verzeichnen sein werden.

Tabelle 5



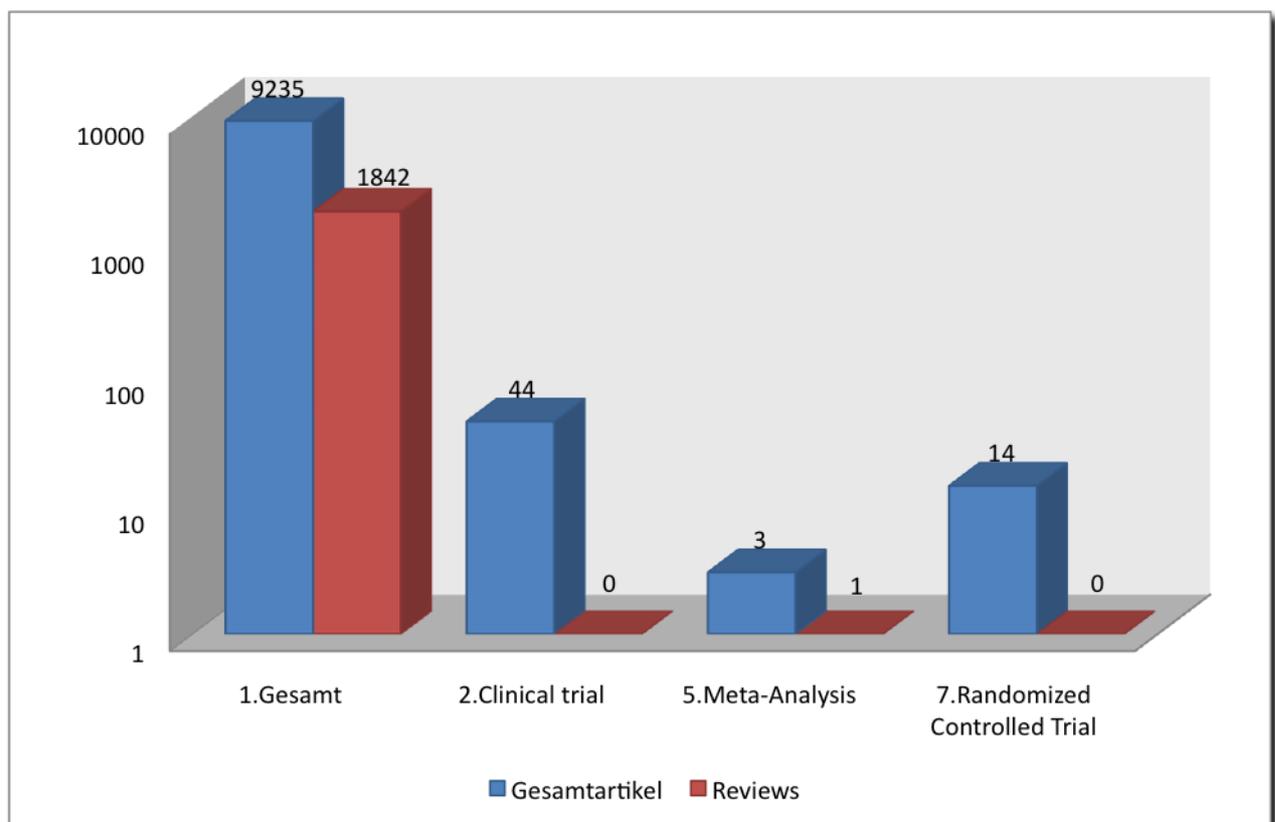
(Tabelle-5, 2009): Einteilung der Artikel nach Organen

Sowohl die Gelenke mit 695 Artikel als auch das Herz mit 652 Artikeln sind Gegenstand der meisten Veröffentlichungen. Allein diese beiden Organe vereinigen knapp zwei Drittel der Gesamtforschung an Organsystemen im Bereich *Tissue Engineering* in sich. Mehrere klinische Studien wurden bereits im Bereich der

Gelenke durchgeführt. Diese gehörten, mit wenigen Ausnahmen wie beispielsweise der Rheumatologie, meist zum Fachgebiet der Orthopädie. In dem Wissen, dass ein Großteil der Erkrankungen der modernen Industriegesellschaft sich in diesen Organsystemen abspielt, war dieses Ergebnis zu erwarten. Geschlechtsorgane oder Organe des Immunsystems wie beispielsweise die Milz spielen offensichtlich keine große Rolle in diesem Forschungsbereich.

Da *Tissue Engineering* und *Regenerative Medizin* nicht eindeutig von einander zu trennen sind und die Artikel sich oft in beide Bereiche einordnen lassen, richtet sich das Augenmerk dieser Analyse auf *Tissue Engineering*. Hinzu kommt, dass im Bereich Tissue Engineering 44 klinische Studien veröffentlicht wurden, während in der Regenerativen Medizin in den letzten 24 Jahren nur 3 klinische Studien präsentiert werden konnten.

Tabelle 6



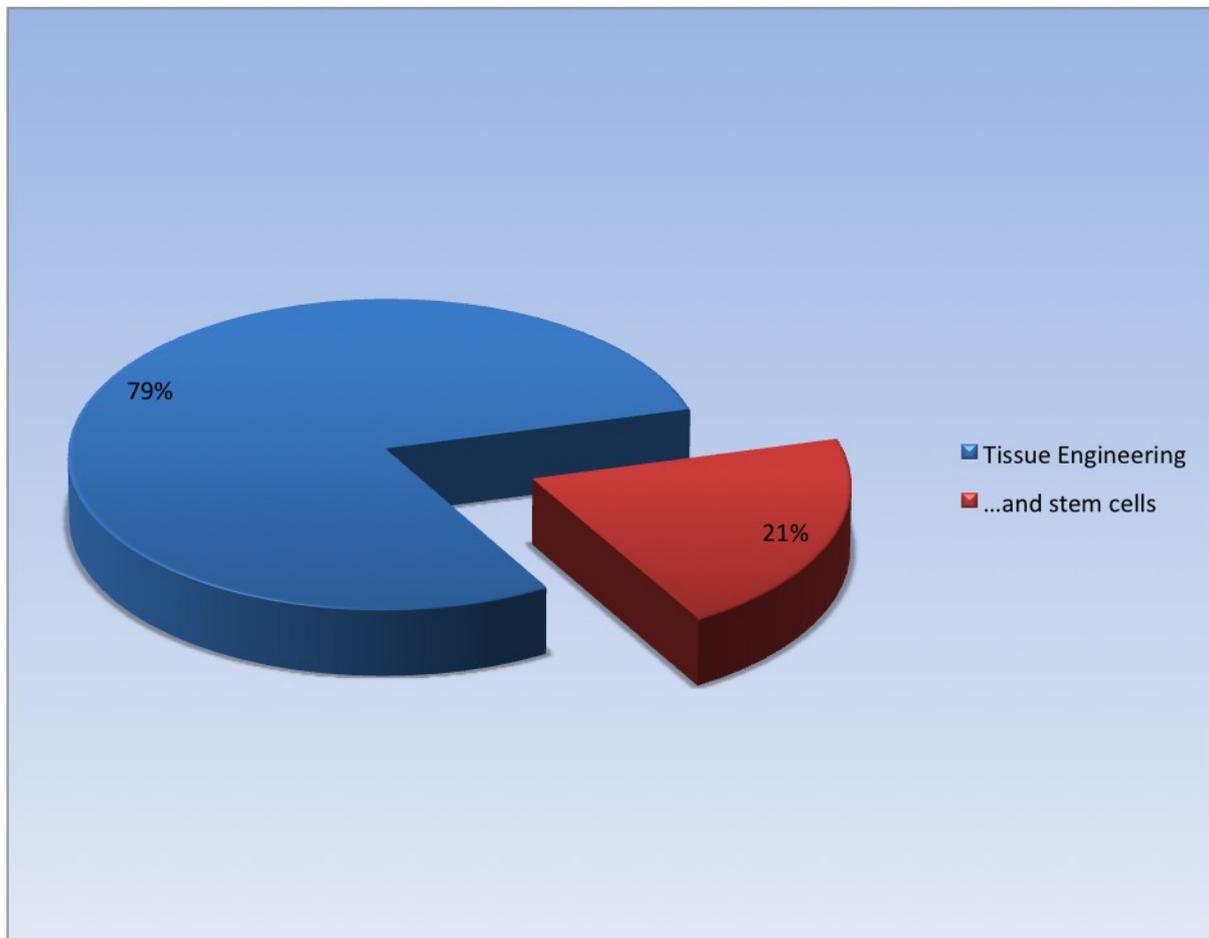
(Tabelle-6, 2009): Übersicht der Artikel zum Thema Tissue Engineering

Insgesamt wurden nur 3 Meta Analysen, die den Evidenzgrad Ia haben, publiziert. 14

Artikel erlangten aufgrund randomisierter, kontrollierte Studien den Evidenzgrad Ib. Daraus ist ersichtlich, dass nur ein geringer Teil , gerade einmal 0,15 % aller bisher erschienen Ergebnisse den Evidenzgrad 1b erreichten.

Häufig wird *Tissue Engineering* mit *Stammzellforschung* gleichgesetzt. Es gibt keine genaue Grenze zwischen dem Begriff *Tissue Engineering* und *Regenerative Medizin*. Zwar werden viele Studien im *Tissue Engineering* mit Stammzellen durchgeführt, Sie sind jedoch nicht synonym mit dem Einsatz von Stammzellen. Ähnlich verhält es sich mit der *Regenerativen Medizin*.

Tabelle 7



(Tabelle-7, 2009): Gesamtveröffentlichungen Tissue Engineering

Fast 80% aller publizierten Arbeiten verwenden keine *Stammzellen*. *Tissue Engineering*

ist ein sehr komplexer Bereich. Nur in einem kleinen Teil der Studien werden tatsächlich Stammzellen eingesetzt. Ein Großteil der Forschung bewegt sich im Bereich des „*Technischen Engineerings*“ ohne das dort als Zelllinie Stammzellen verwendet werden.

Der Evidenzgrad einer Studie ist ein Entscheidender Faktor bei der Beurteilung der klinischen Anwendbarkeit eines Behandlungskonzeptes. Im Folgenden werden die 44 klinischen Studien besonders intensiv untersucht, da diese die größte Aussagekraft über die klinischen Anwendungsmöglichkeiten von *Tissue Engineering* enthalten.

Einen kurzen Überblick über die wesentlichen Inhalte der klinischen Studien soll die Folgende Tabelle geben:

Tabelle 8

<b>Evidenz</b>	<b>Nr.</b>	<b>Autor</b>	<b>Titel</b>	<b>Pat.</b>	<b>Institution</b>
<b>Ib</b>	1.	McGuire, MK et al.	A randomized, double-blind, placebo-controlled study to determine the safety and efficacy of cultured and expanded autologous fibroblast injections for the treatment of interdental papillary insufficiency associated with the papilla priming procedure.(McGuire, 2007)	20	Department of Periodontics, Dental Branch at Houston, University of Texas, Houston, USA
	2.	Weiss, RA et al.	Autologous cultured fibroblast injection for facial contour deformities: a prospective, placebo-controlled, Phase III clinical trial.(Weiss, 2007)	215	Department of Dermatology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA

3.	Price, RD et al.	A comparison of tissue-engineered hyaluronic acid dermal matrices in a human wound model. (Price, 2006)	0	Center of Cutaneous Research, University of London, London, UK
4.	Brigido, SA	The use of an acellular dermal regenerative tissue matrix in the treatment of lower extremity wounds: a prospective 16-week pilot study.(Brigido, 2006)	28	Foot and Ankle Center at Coordinated Health, East Stroudsburg, PA, USA
5.	Cooke, JW et al.	Effect of rhPDGF-BB delivery on mediators of periodontal wound repair. (Cooke, 2006)	16	Dep. of Periodontics and Oral Medicine, School of Dentistry, University of Michigan, Michigan, USA
6.	Sarment, DP et al.	Effect of rhPDGF-BB on bone turnover during periodontal repair. (Sarment, 2006)	47	Dep. of Periodontics and Oral Medicine, School of Dentistry, University of Michigan, Michigan, USA
7.	Richmon, JD et al.	Effect of growth factors on cell proliferation, matrix deposition, and morphology of human nasal septal chondrocytes cultured in monolayer. (Richmon, 2005)	6	Div. Of Head and Neck Sugery, University of California-San Diego, San Diego, USA

8.	McGuire, MK et al.	Evaluation of the safety and efficiency of periodontal applications of a living tissue-engineered human fibroblast-derived dermal substitute. I. Comparison to the gingival autograft: a randomized controlled pilot study. (McGuire, 2005)	25	Dep. Of Periodontics, University of Texas Dental Branch, Houston, USA
9.	Omar, AA et al.	Treatment of venous leg ulcers with dermagraft. (Omar, 2004)	18	Dep. of General Surgery, Fac. Of Medicine, Shebinel-Kom, Egypt
10.	Yoshikawa, T et al.	Bone regeneration by grafting of cultured human bone. (Yoshikawa, 2004 )	27	Dep. Of Pathology, Nara Medical University, Kashihara City, Nara, Japan
11.	Brigido, SA et al.	Effective management of major lower extremity wounds using an acellular regenerative tissue matrix: a pilot study. (Brigido, 2004)	n.a.	St. Agnes Medical Center, Philadelphia, Pa, USA
12.	Tausche, AK et al.	An autologous epidermal equivalent tissue-engineered from follicular outer root sheath keratinocytes is as split-thickness skin autograft in recalcitrant vascular leg ulcers. (Tausche, 2003 )	n.a.	Dep. of Dermatology, University Hospital of TU Dresden, Germany

	13.	Falanga, VJ	Tissue engineering in wound repair.(Falanga, 2000)	240	Dep. of Dermatology, Boston University, MA, USA
	14.	Naughton, G et al.	A metabolically active human dermal replacement for the treatment of diabetic foot ulcers.(Naughton, 1997)	n.a.	Advanced Tissue Sciences, Inc., La Jolla, California, USA
IIa	15.	Pradel, W et al.	Bone regeneration after enucleation of mandibular cysts: comparing autogenous grafts from tissue-engineered bone and iliac bone.(Pradel <i>et al.</i> , 2006)	20	Dep. of Oral and Maxillofacial Surgery, University Hospital of TU Dresden, Germany
	16.	Bachmann, G et al.	MRI in the follow up of matrix-supported autologous chondrocyte transplantation (MACI) and microfracture. (Bachmann, 2004)	27	Dep. Of Radiology, Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim, Germany
	17.	van Zuijlen, PP et al.	Dermal substitution in acute burns and reconstructive surgery: a subjective and objective long-term follow-up.(van Zuijlen, 2001)	42	Dep. of Surgery, Red Cross Hosp. and the Dutch Burns Foundation, Beverwijk, Netherlands
III	18.	Scala, M et al.	Clinical applications of autologous cryoplatelet gel for the reconstruction of the maxillary sinus. A new approach for the treatment of chronic oro-sinus fistula.(Scala, 2007)	13	S.C. Oncologia Chirurgica, NCRI, Genoa, Italy

19.	Zheng, MH et al.	Matrix-induced autologous chondrocyte implantation (MACI): biological and historical assessment. (Zheng, 2007)	56	Dep. Of Orthopaedics, University of Western Australia, Nedlands, Perth, Australia
20.	Filho Cerruti, H et al.	Allogeneous bone grafts improved by bone marrow stem cells and platelet growth factors: clinical case reports.(Filho Cerruti, 2007)	32	Clinica CERA LTDA, University of Sao Paulo Medical School, Brazil
21.	Ochs, BG et al.	Treatment of osteochondritis dissecans of the knee: one-step procedure with bone grafting and matrix-supported autologous chondrocyte transplantation.(Ochs, 2007)	22	BG Unfallklinik Tübingen, Germany
22.	Andereya, S et al.	Treatment of patellofemoral cartilage defects utilizing a 3D collagen gel: two-year clinical results.(Andereya, 2007)	14	Orthopädische Universitätsklinik der RWTH Aachen, Germany
23.	Yonezawa, M et al.	Clinical study with allogenic cultured dermal substitutes for chronic leg ulcers.(Yonezawa, 2007)	13	Dep. of Dermatology, Kyoto University, Japan

24.	Mavilio, F et al.	Correction of junctional epidermolysis bullosa by transplantation of genetically modified epidermal stem cells. (Mavilio, 2006)	1	Dep. of Biomedical Sciences, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy
25.	Cebotari, S et al.	Clinical application of tissue engineered human heart valves using autologous progenitor cells.(Cebotari, 2006)	2	Dep. of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Hannover Medical School, Germany
26.	Hollander, AP et al.	Maturation of tissue engineered cartilage implanted in injured and osteoarthritic human knees.(Hollander, 2006)	23	University of Bristol Academic Rheumatology, Bristol, UK
27.	Liu, L et al.	Ex vivo expansion and vivo infusion of bone marrow-derived Flk-1+CD31-CD34- mesenchymal stem cells: feasibility and safety from monkey to human.(Liu, 2006)	n.a.	Dep. of Hematology, Affiliated Hospital of Academy of Military Medicine Science, Beijing, China
28.	Andereya, S et al.	First clinical experiences with a novel 3D-collagen gel (CaReS) for treatment of focal cartilage defects in the knee.(Andereya, 2006)	22	Orthopädische Universitätsklinik der RWTH Aachen, Germany
29.	Perovic, SV et al.	New perspectives of penile enhancement surgery: tissue engineering with biodegradable scaffolds. (Perovic, 2006)	204	Dep. of Urology, University Children's Hospital, Belgrad, Serbia & Montenegro

30.	Beele, H et al.	A prospective multicenter study of the efficacy and tolerability of cryopreserved allogenic human keratinocytes to treat venous leg ulcers. (Beele, 2005)	27	Dep. of Dermatology, University Hospital, Ghent, Belgium
31.	Marcacci, M et al.	Articular cartilage engineering with Hyalograft C: 3-year clinical results. (Marcacci, 2005)	141	Instituti Ortopedici Rizzoli, Laboratorio di Biomeccanica, Bologna, Italy
32.	Lewalle, P et al.	Growth factors and DLI in adult haploidentical transplant: a three-step pilot study towards patient and disease status adjusted management. (Lewalle, 2004)	33	Dep. of Hematology, University of Brussels, Belgium
33.	Strasser, H et al.	Stem cell therapy for urinary incontinence. (Strasser, 2004)	42	Klinik für Urologie, Med. Universität Innsbruck, Austria
34.	Nishida, K et al.	Corneal reconstruction with tissue-engineered cell sheets composed of autologous oral mucosal epithelium. (Nishida, 2004)	4	Dep. Of Ophthalmology, Osaka University med. School, Osaka, Japan
35.	Cherubino, P et al.	Autologous chondrocyte implantation using a bilayer collagen membrane: a preliminary report. (Cherubino, 2003)	13	Institute of Orthopedics and Traumatology, University of Insubria, Italy

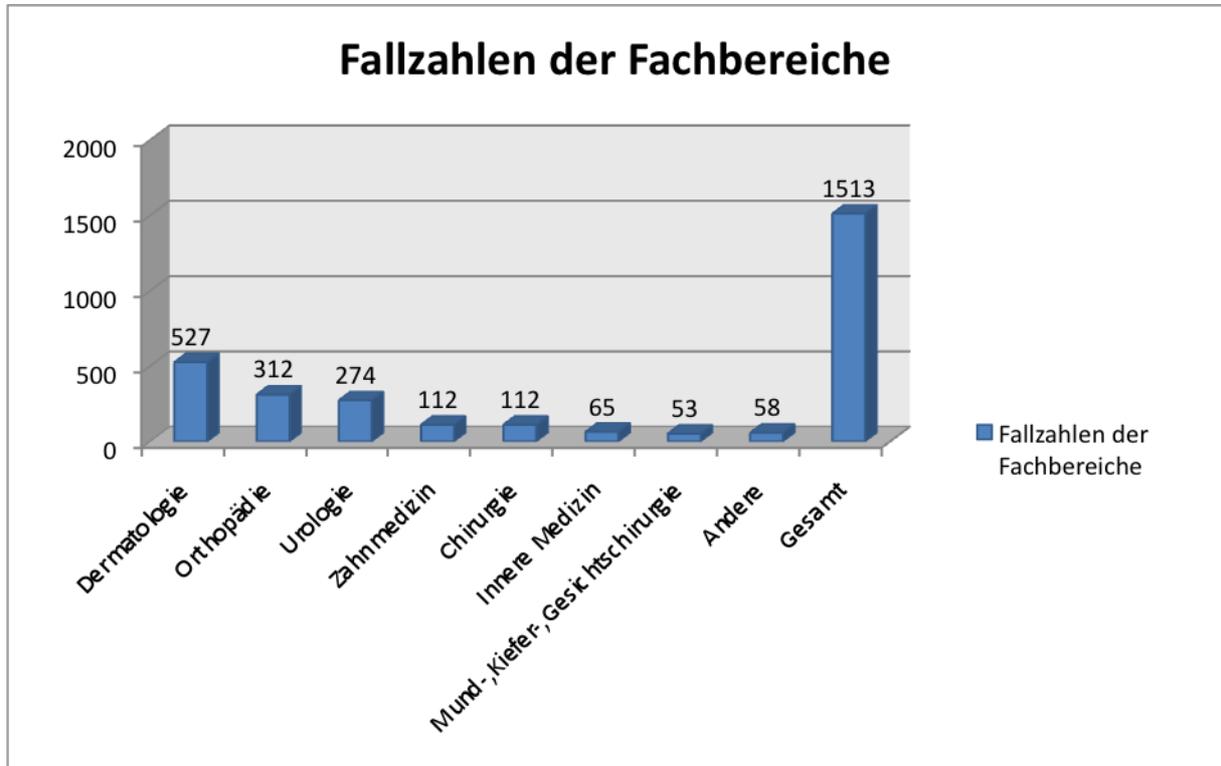
	36.	Camelo, M et al.	Periodontal regeneration in human class II furcations using purified recombinant human platelet-derived growth factor-BB (rhPDGF-BB) with bone allograft. (Camelo, 2003)	4	Harvard School of Dental Medicine, Boston, USA
	37.	Humes, HD et al.	Renal cell therapy is associated with dynamic and individualized responses in patients with acute renal failure. (Humes, 2003)	9	Dep. of Medicine, University of Michigan, Ann Arbor, USA
	38.	Rodkey, WG et al.	A clinical study of collagen meniscus implants to restore the injured meniscus.(Rodkey, 1999)	8	REGEN Biologics, Inc., Vail, Colorado, USA
IV	39.	Marcacci, M et al.	Stem cell associated with macroporous bioceramics for long bone repair: 6- to 7- year outcome of a pilot clinical study.(Marcacci, 2007)	4	Instituti Ortopedici Rizzoli, Laboratorio di Biomeccanica, Bologna, Italy
	40.	Gobbi, A et al.	Patellofemoral full-thickness chondral defects treated with Hyalograft-C: a clinical, arthroscopic, and histologic review. (Gobbi, 2006)	32	Orthopeadic Arthroscopic Surgery International, Milan, Italy
	41.	Schimming, R et al.	Tissue-engineered bone for maxillary sinus augmentation.(Schimming, 2004)	27	Dep. of Maxillofacial Surgery, University Hospital Freiburg, Germany

	42.	Kashiwa, N et al.	Treatment of full-thickness skin defect with concomitant grafting of 6-fold extended mesh auto-skin and allogeneic cultured dermal substitute. (Kashiwa, 2004)	5	Dep. of Plastic and Reconstructive Surgery, Kagawa Prefectural Central Hospital, Takamatsu, Kagawa, Japan
	43.	El-Kassaby, AW et al.	Urethral stricture repair with an off-the-shelf collagen matrix(El-Kassaby, 2003)	28	Center of Genitourinary Tissue Reconstruction, Dep. of Urology, Harvard Medical School; Boston, USA
n.a.	44.	Hasegawa, T et al.	Clinical trial of allogeneic cultured dermal substitute for the treatment of intractable skin ulcers in 3 Patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa.(Hasegawa, 2004)	3	n.a.

(Tabelle-8, 2009):Detailübersicht der klinischen Studien zum Thema Tissue Engineering und Regenerative Medizin.

Um neue Therapiekonzepte zu implementieren sind klinische Studien unerlässlich. In klinischen Studien kann die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit einer neuen Therapieform gesichert werden. Um diesbezüglich allgemeingültige Aussagen treffen zu können ist nicht nur die Anzahl der klinischen Studien an sich, sondern auch die Fallzahlen der jeweiligen Studien entscheidend. Nur durch hohe Fallzahlen, können neue Therapiekonzepte und gegebenenfalls Leitlinien implementiert werden. Im folgenden werden daher die Fallzahlen der klinischen Studien nach Fachbereichen gegliedert und dargestellt.

Tabelle 9

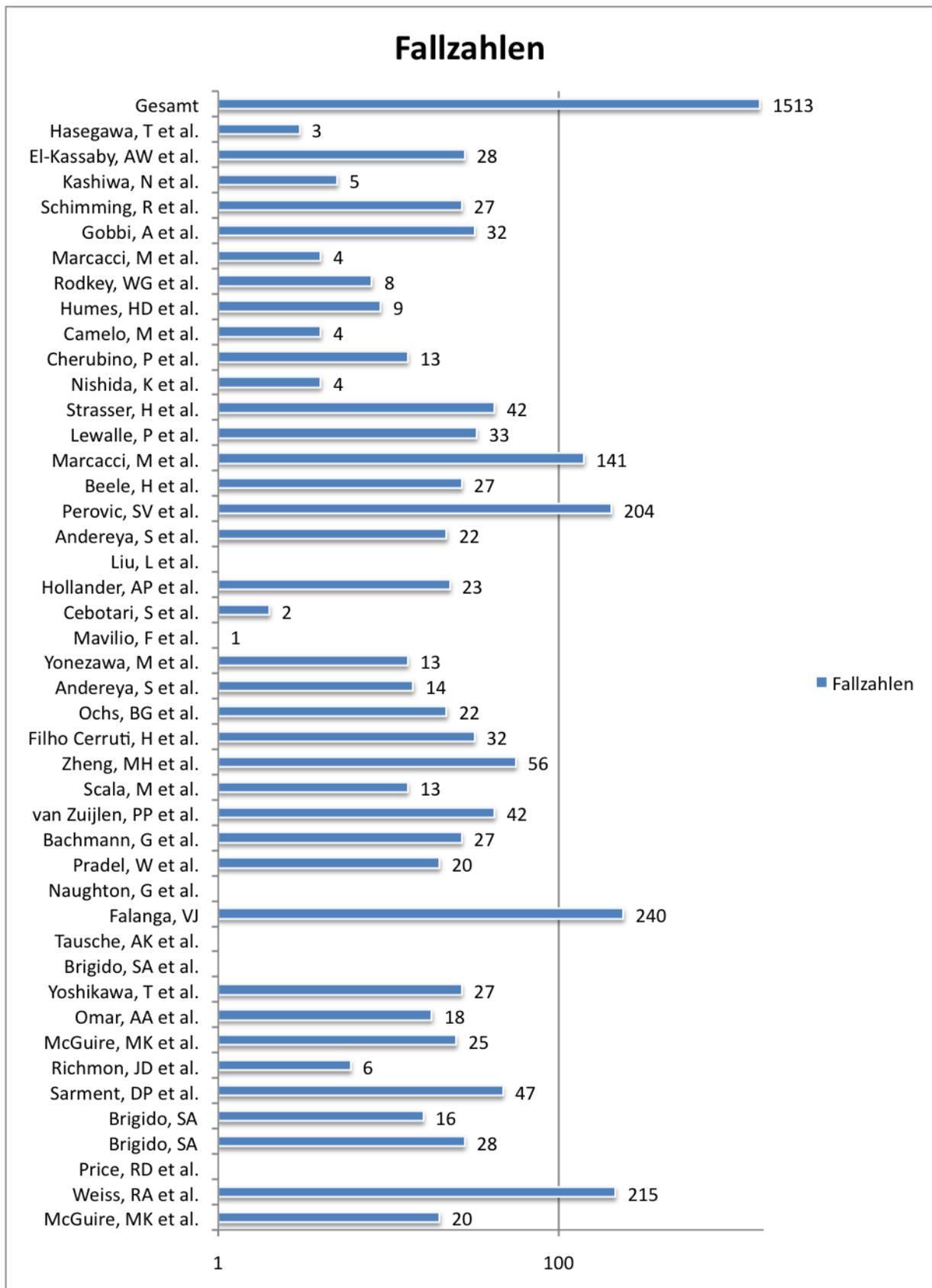


(Tabelle-9, 2009): Detailanalyse der Fallzahlen in den untersuchten klinischen Studien

In allen 44 klinischen Studien wurden insgesamt 1513 Patienten untersucht. Allein ein knappes Drittel der Patienten entfallen auf 3 große Studien mit jeweils mehr als 200 Patienten. Die restliche Patientenzahl verteilt sich auf die verbliebenen 41 Studien. In 4 Abstracts wurden keine genauen Angaben zur Anzahl der Patienten gemacht.

Eine genauere Analyse der Fallzahlen ermöglicht die folgende Tabelle.

Tabelle 10

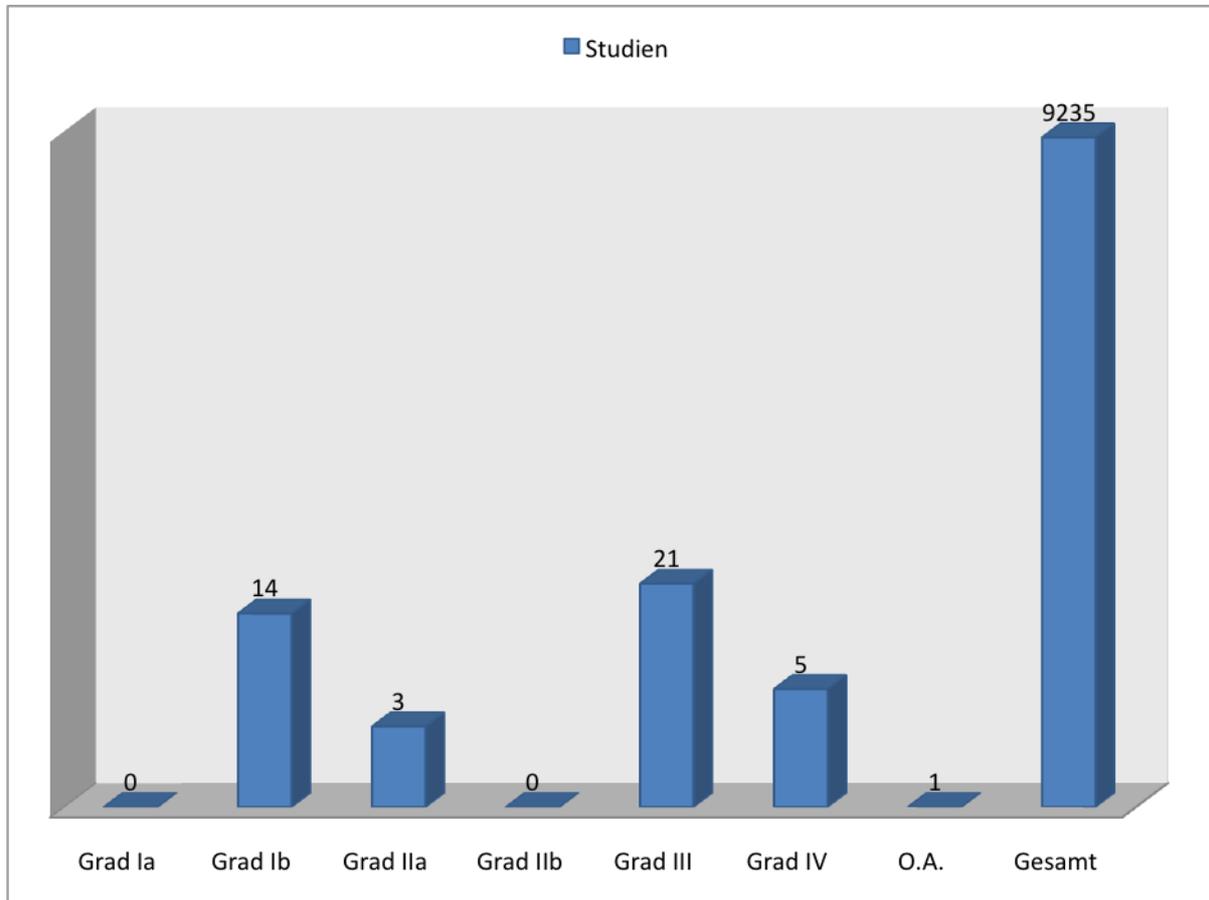


(Tabelle-10, 2009): Detailübersicht der Fallzahlen in den jeweiligen Studien

Lediglich 4 der insgesamt 44 Studien haben mehr als 100 Patienten. An knapp 90% der Studien nahmen sogar weniger als 50 Patienten teil.

Tabelle 11 zeigt einen Überblick über die Anzahl der Studien in Bezug zum Evidenzgrad.

Tabelle 11



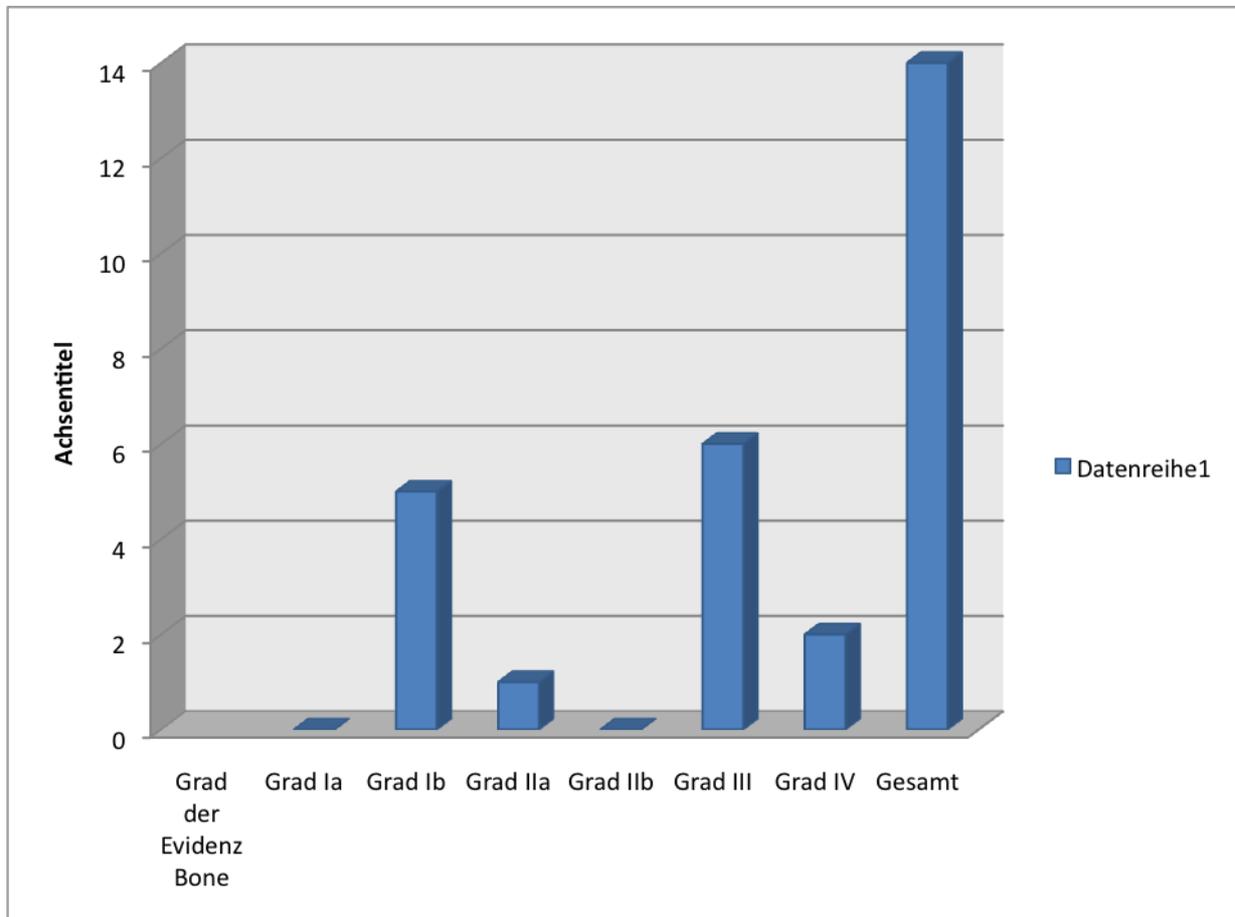
(Tabelle-11, 2009): Tissue Engineering nach Evidenzgrad

Es wird erneut deutlich wie gering der Anteil an klinischen Studien am Volumen der Gesamtveröffentlichungen ist. Von diesem kleinen Teil haben nur 14 Studien den Evidenzgrad Ib. Die überwiegende Zahl der Publikationen hat den Evidenzgrad III, also beispielsweise gut angelegte Fall-Kontrollstudien. Mehr als die Hälfte aller klinischen Studien können nur eingeschränkt z.B. die Erstellung von Leitlinien verwendet werden. Da jedoch überhaupt erst seit kurzem in diesem Gebiet klinisch geforscht wird, ist dies nicht erstaunlich.

Da von verschiedenen Fachbereichen gleiche Gewebe untersucht werden, ist eine genaue Analyse der Evidenzgrade in den einzelnen Gewebsarten unabhängig von

der forschenden Fachrichtung von Interesse. Die Reihenfolge entspricht der Rangfolge der Tabelle „Einteilung der Artikel nach Geweben“. Gewebsarten ohne nennenswerte klinische Studien wurden nicht berücksichtigt.

Tabelle 12

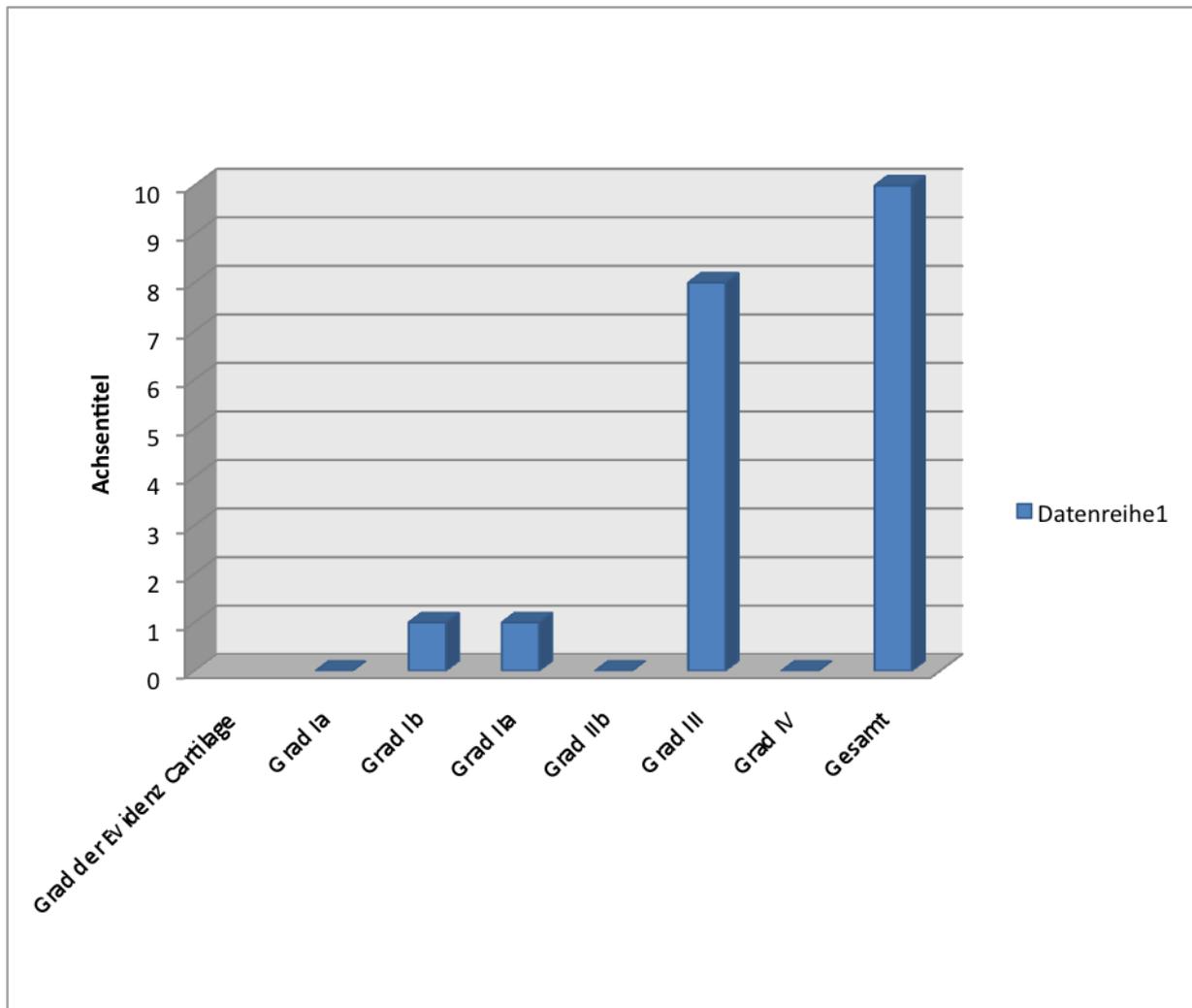


(Tabelle-12, 2009): Grad der Evidenz für klinische Studien mit Knochengewebe

Mit 5 klinischen Studien ist das Knochengewebe das Gewebe mit den zweitmeisten Ib Studien. Das heißt also randomisierten, kontrollierten Studien. Knapp ein Drittel aller Artikel mit der Evidenzstärke Ib entstammen diesem Bereich. Studien dieser Evidenzstärke sind die Voraussetzung für die Entwicklung klinischer Massenanwendung. Die klinische Forschung mit dem Ziel der Entwicklung von Behandlungsleitlinien gerät hier also immer mehr in den Fordergrund.

Insgesamt wurden 1534 Artikel zum Knorpelgewebe im Bereich Tissue Engineering publiziert.

Tabelle 13



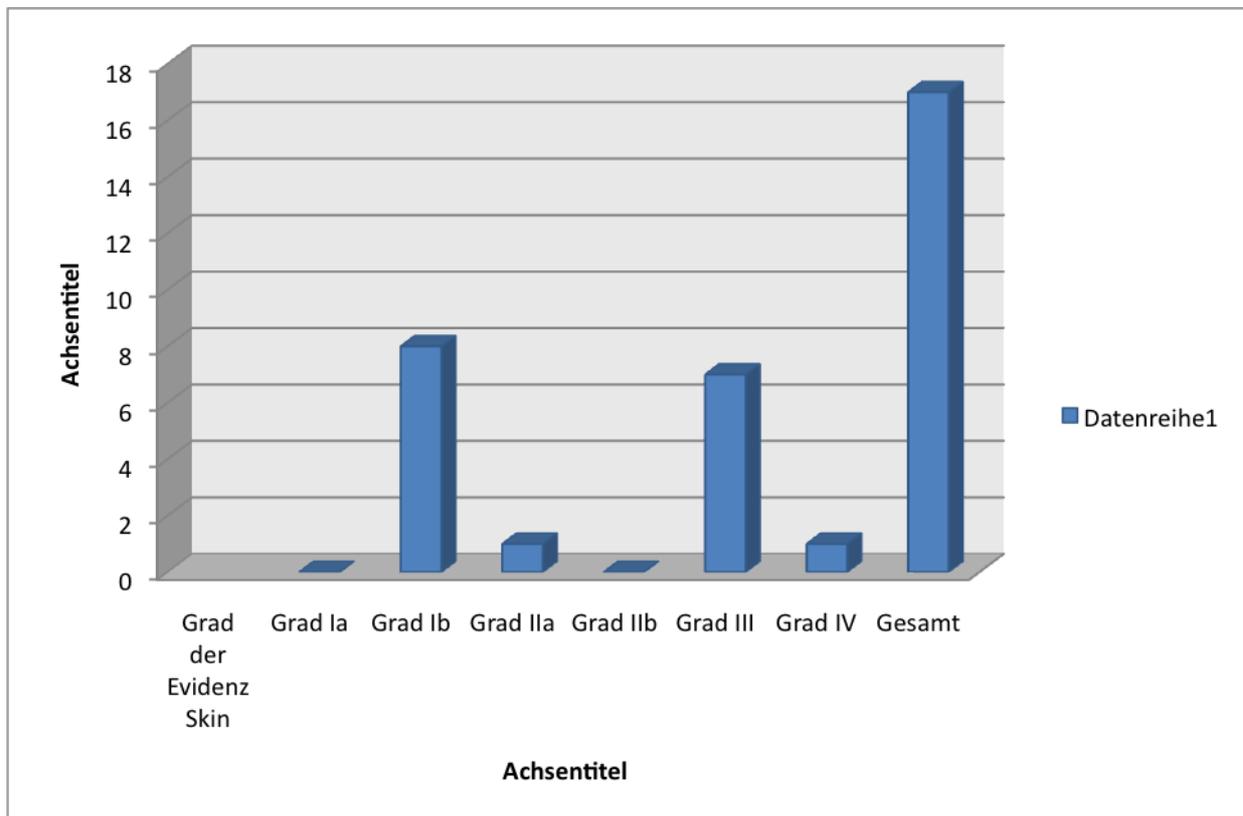
(Tabelle-13, 2009): Grad der Evidenz für klinische Studien mit Knorpelgewebe

Die veröffentlichten klinischen Studien sind jedoch nicht besonders Evidenzstark. So liegen die meisten dieser Veröffentlichung im Evidenzgrad III. Die einzige randomisiert, kontrollierte Studie wurde lediglich mit einem Kollektiv von 6 Patienten durchgeführt. (Richmon, 2005)

Die Haut ist eines der klassischen Forschungsgewebe des *Tissue Engineering*. Es wird interdisziplinär erforscht, und ist mit über 600 Publikationen ein sehr intensiv

erforschtes Gewebe.

Tabelle 14

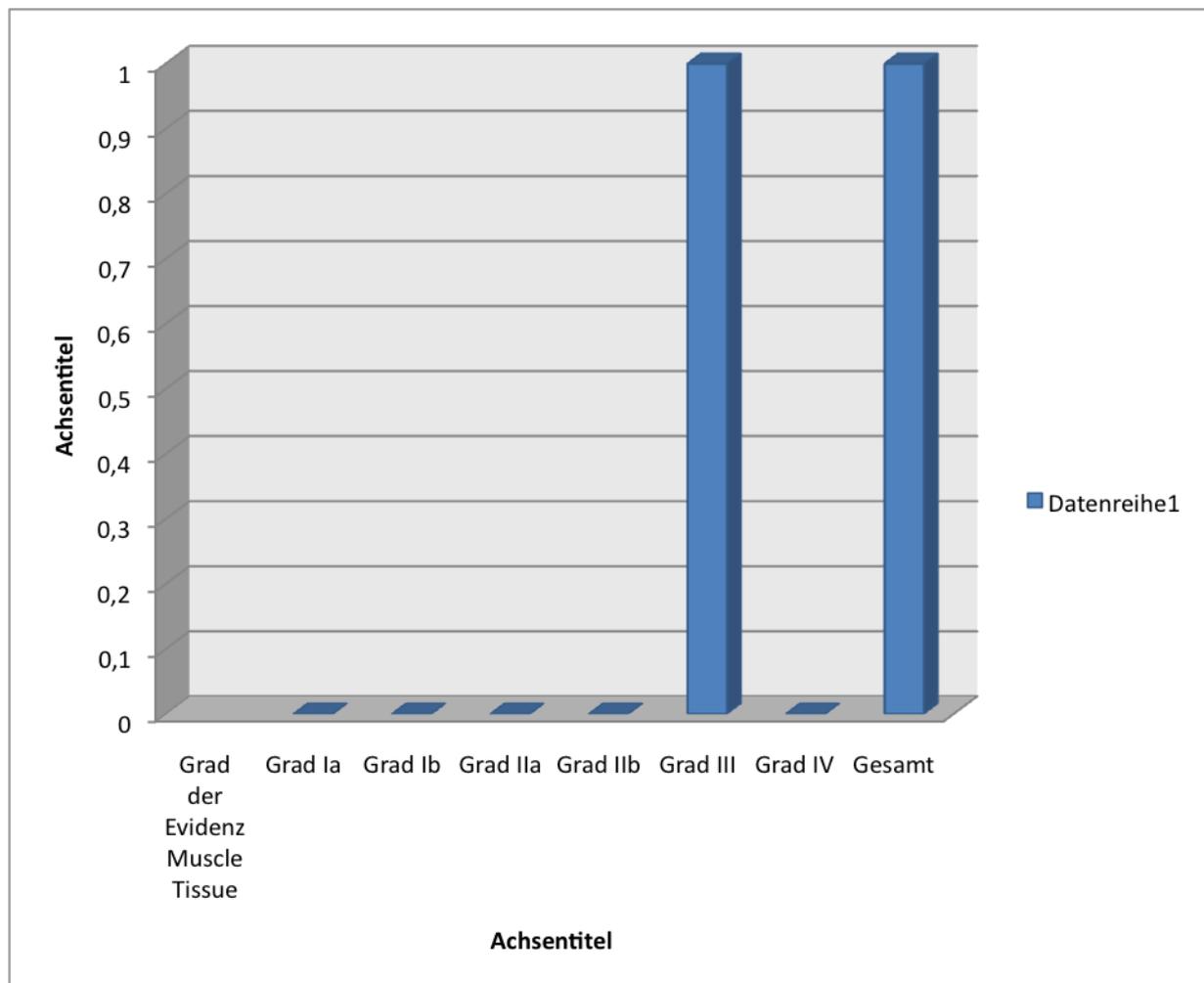


(Tabelle-14, 2009): Grad der Evidenz für klinische Studien mit Hautgewebe

Dementsprechend sind hier die meisten der besonders Evidenzstarken Ib Studien. Mit 8 Ib Studien und einer IIa Studie ist hier sicherlich die größte klinische Erfahrung mit Tissue Engineering dokumentiert. Hier konnten auch im Vergleich zu den meisten anderen klinischen Studien auch relativ große Patientenkollektive realisiert werden. (Falanga, 2000; Weiss, 2007)

Das Muskelgewebe bietet Zusammenhang mit *Tissue Engineering* interessante klinische Perspektiven.

Tabelle 15

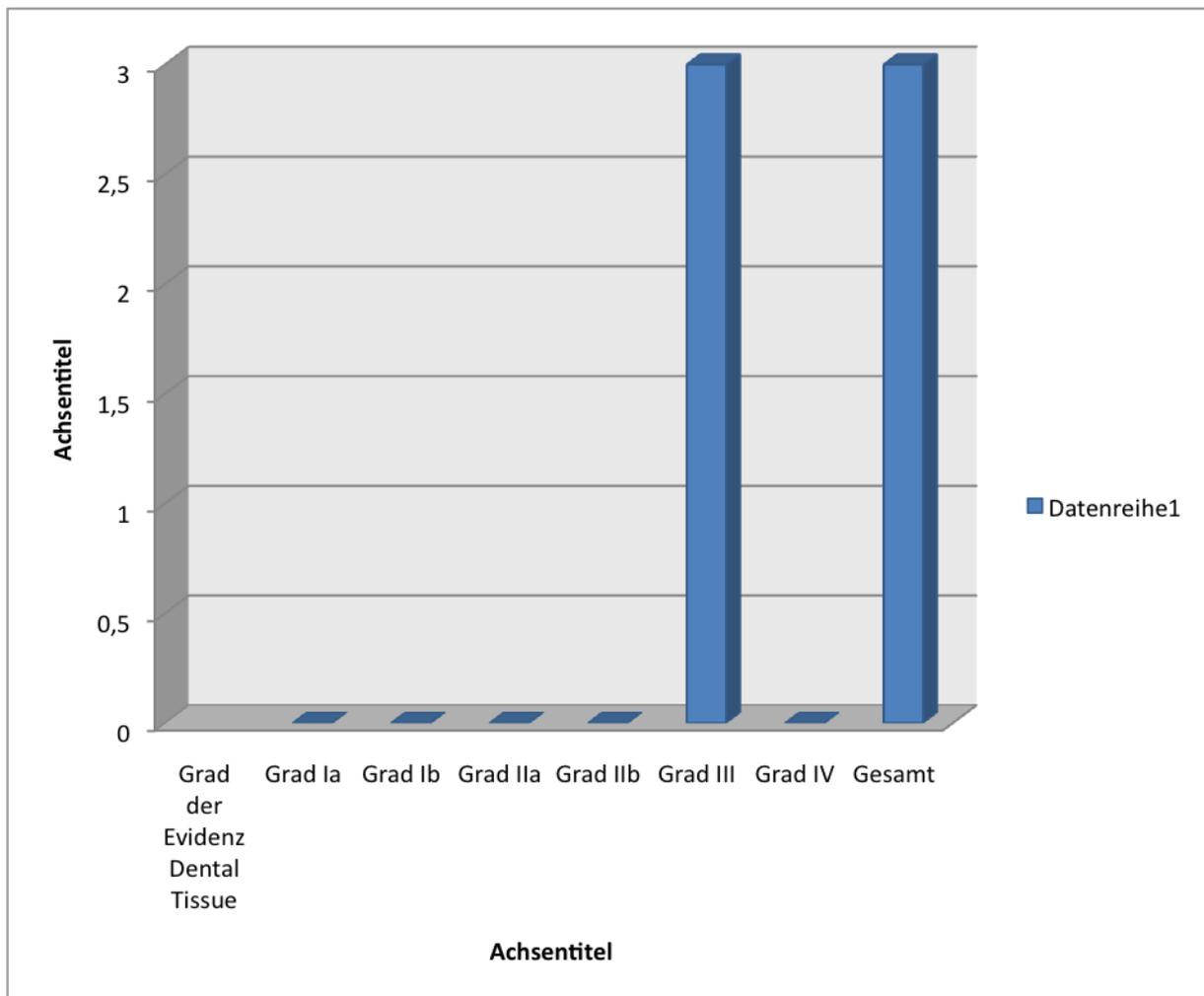


(Tabelle-15, 2009): Grad der Evidenz für klinische Studien mit Muskelgewebe

Obwohl nahezu genauso viele Artikel mit Muskelgeweben wie mit Hautgeweben veröffentlicht wurden (siehe Tabelle 4), findet sich lediglich eine einzige klinische Studie. Diese besitzt auch nur den Evidenzgrad III und ist somit weit von der klinischen Anwendung entfernt. Das wirft natürlich ein völlig anderes Licht auf die Gesamtzahl der Veröffentlichten Artikel, deren Aussagekraft für die klinische Anwendung dadurch natürlich stark eingeschränkt wird.

Ein ähnliches Ergebnis liefert die Analyse des Zahngewebes.

Tabelle 16

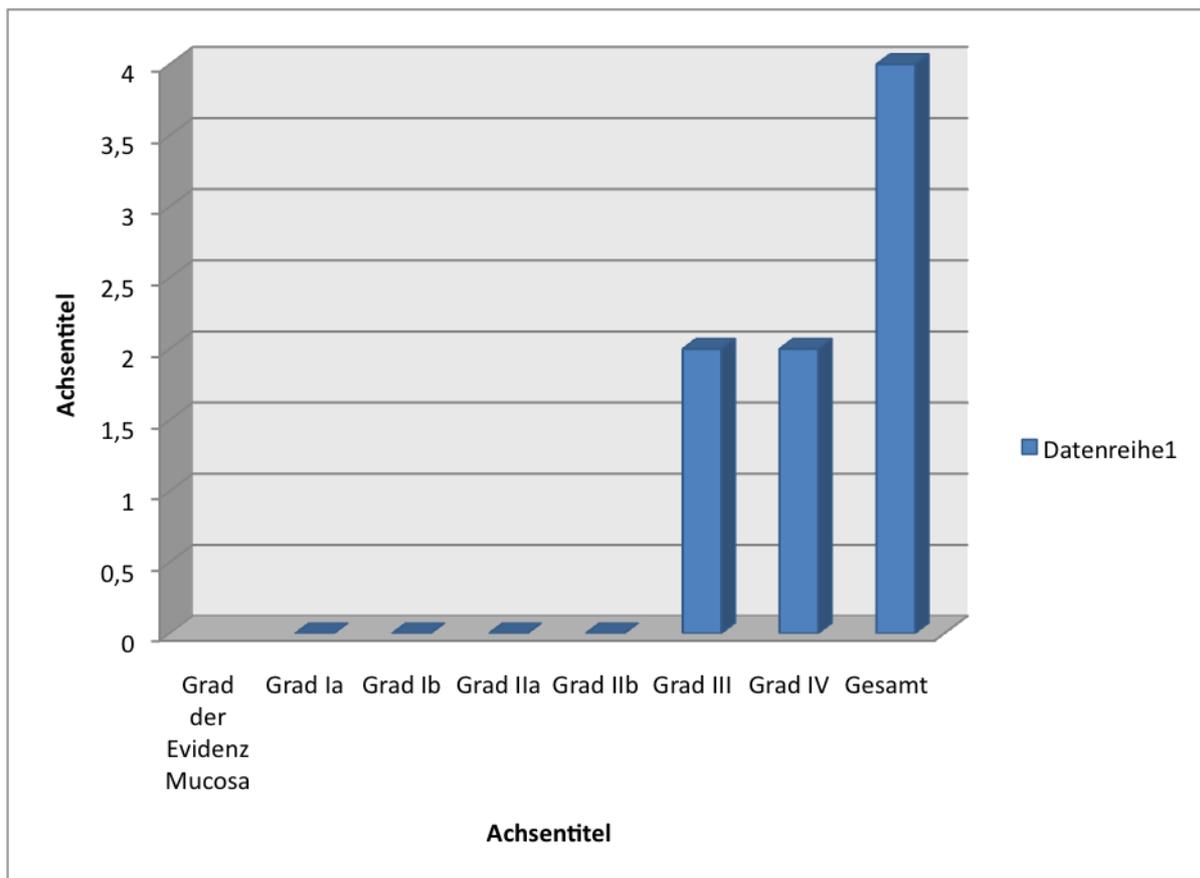


(Tabelle-16, 2009): Grad der Evidenz für klinische Studien mit Zahngewebe

Alle drei klinischen Studien zum Thema Zahngewebe haben den Evidenzgrad III. Dies ist erklärbar, da beim *Dental Tissue Engineering* auch Weichteile etc. eine Rolle spielen. Das heißt, das zwar auf dem Gebiet der Zahnmedizin intensive Forschung für Tissue Engineering und Regenerativer Medizin betrieben wird, hier jedoch andere Gewebe als der Zahn selbst im Fordergrund stehen.

Als weiteres interessantes Gewebe ist die Mucosa zu nennen.

Tabelle 17

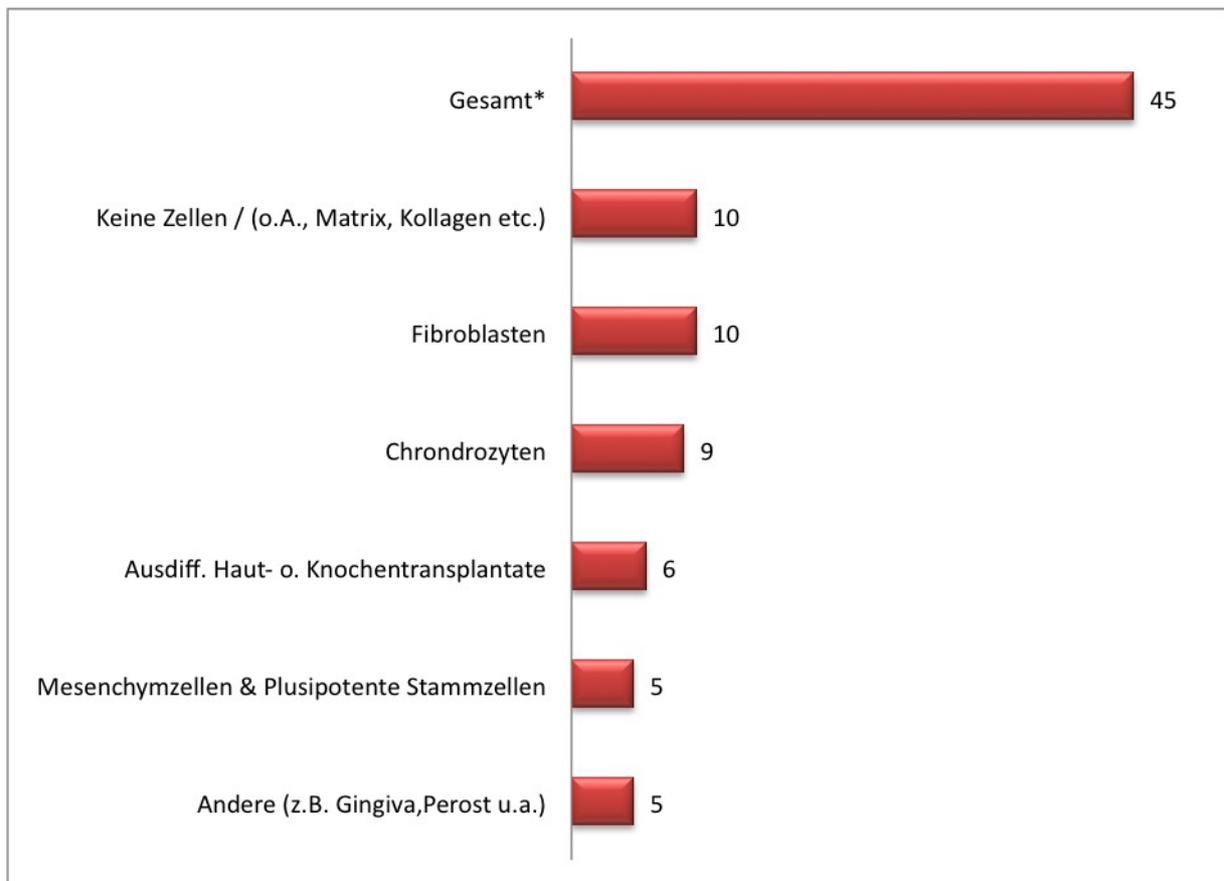


(Tabelle-13, 2009; Tabelle-17, 2009): Grad der Evidenz für klinische Studien mit Mucosa

Hier wurden lediglich Evidenzgrad III und IV Studien veröffentlicht. Hinzu kommt, dass die Gesamtanzahl der Artikel, sowie das benutzte Patientenkollektiv sehr gering sind.

Neben den Fachbereichen, der Gewebearten sowie der Frage nach der Evidenz der Studien ist es von Interesse die Zellarten zu determinieren, die in den verschiedenen Studien verwendet wurden.

Tabelle 18



(Tabelle-18, 2009): Klinische Studien nach Zellarten

Da mehrere Zellarten in einer Studie benutzt werden können, ist die Gesamtzahl größer als 44. Die zwei am häufigsten verwendeten Zellarten sind die Fibroblasten und die Chondrozyten. Da bei den Hautgeweben die meisten Evidenzstarken Ib Studien gemacht wurden, ist dies ein weiterer Hinweis auf den Forschungsstandard in diesem Gebiet. Häufig wurden jedoch keine Zellen benutzt, was sich mit unserem Ergebnis aus Tabelle „ Gesamtveröffentlichung Tissue Engineering“ deckt. Der Knorpel wurde zwar sehr häufig verwendet und zahlreiche Artikel sind zu diesem Gewebe erschienen, jedoch ist der Evidenzgrad der Publikationen eher gering.

## Diskussion

Bisher gab es kaum Arbeiten, welche die Studienlage im Bereich *Tissue Engineering* und *Regenerative Medizin* systematisch untersucht haben. Die Notwendigkeit scheint daher hoch zu sein einen Überblick zu geben, insbesondere da diese Ansätze schon in klinischen Studien Verwendung finden. Während definierte Daten nicht vorliegen, werden Übersichten über den Status der Gebiete von verschiedenen Gesellschaften in Form von Übersichtsarbeiten gegeben. Eine der umfangreichsten und aktuellsten sind der „*WTEC Panel Report on Tissue Engineering Research*“ und der Endbericht des Ludwig Boltzmann Institutes über die „*Klinische Anwendung von Tissue Engineering*“ (Wild, 2008). Verschiedene Spezialisten geben dort einen Überblick über die zentralen Punkte im Bereich des *Tissue Engineering* und *Regenerative Medizin*. Diese beschäftigen sich mit der Geschichte des *Tissue Engineering* und den Zukunftsperspektiven der verschiedenen Zellen, der verschiedenen Biomaterialien und Biomolekülen, sowie zellbasierenden Technologien und verschiedenen Aktivitäten in den verschiedenen Ländern. Bislang hat vor allem die kommerzielle Forschung in den U.S.A. einen hohen Anteil an Publikationen in *Tissue Engineering* und *Regenerative Medizin* (McIntire, 2002). Hier stehen vor allem finanzielle Interessen und die kommerzielle Nutzung der Forschungsergebnisse im Vordergrund. Im Gegensatz dazu forschen in Europa und Japan vor allem Institutionelle Forschungsgruppen, z.B. an Universitäten an diesem Thema. Dabei geht in erster Linie um die sogenannte Grundlagenforschung, die eine Voraussetzung für die verantwortungsvolle Nutzung dieser neuen Technologie ist. In den untersuchten klinischen Studien ist diese Aussage jedoch nur teilweise nach zu vollziehen. Die überwiegende Mehrzahl der Publikationen stammt auch hier von staatlichen Universitäten, wobei zum Teil auch private Institutionen vertreten sind. Ursache für diesen Wandel könnte in der Komplexität und Langwierigkeit der Studien liegen, die auch den Zeithorizont eines Unternehmens übersteigen, welches ein starkes Interesse an der wirtschaftlichen Umsetzbarkeit einer neuen Technologie hat. Dafür ist zur Zeit in vielen Bereichen aber noch nicht genug Grundlagenwissen vorhanden. Ein weiteres grundsätzliches Problem liegt in der Koordinierung der einzelnen Forschungsansätze. Um Leitlinien zur Therapie bestimmter Erkrankungen etablieren zu können müssen die klinischen Studien gesammelt und auf einander

abgestimmt werden. Dadurch kann die Effizienz zur Entwicklung klinischer Behandlungsprozeduren enorm gesteigert werden. Mangelhafte Medizinprodukte können rechtzeitig erkannt und zahlreiche Patienten vor unnötigen oder unzureichenden Behandlungen bewahrt werden. Zu diesem Zweck wurde eine internationale Initiative der TERMIS „*Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society*“ (TERMIS; <http://www.termis.org>) gestartet, mit dem Ziel ein Register zu klinischen Studien für Regenerativer Medizin und Tissue Engineering zu etablieren. Dabei muss man unterteilen in

- Register zu laufenden Studien und
- Register zu Post Market Surveillance (Sicherheit der Produkte und Prozeduren).

Es bleibt abzuwarten inwieweit sich dieses Instrument etablieren und von der Fachwelt angenommen wird. Beispiele für bereits erfolgreiche Register wie das Herzklappenregister in Großbritannien (<http://www.scts.org/doc/918>) lassen jedoch positives für das TERMIS-Register erhoffen. Die klinische Studienlage hat sich seit der Veröffentlichung des „*WTEC Panel Report on Tissue Engineering Research*“ 2002 enorm verändert. Die absolute Anzahl der Publikationen ist mit 44 Studien zwar nicht besonders groß, jedoch wurden fast alle diese Studien nach 2002 veröffentlicht (siehe Tabelle 2). Berücksichtigt man den Trend den diese Steigerung impliziert, kann man nicht mehr von einer geringen Aktivität der klinischen Forschung in der Erprobung der Biomaterialien sprechen (McIntire, 2002). Hier ist ein Zusammenhang mit der exorbitanten Steigerung der Gesamtpublikationen zum Thema „*Tissue Engineering und Regenerative Medizin*“ seit dem Jahr 2000 signifikant. Die genauere Betrachtung zeigt, dass die klinischen Anwendungsgebiete von Tissue Engineering und Regenerativer Medizin vor allem in der Zahnmedizin und Allgemeinchirurgie liegen. Dies mag auf den ersten Blick irritierend sein, ist bei genauerer Betrachtung jedoch sehr logisch. Die Verpflanzung von Haut, beispielsweise bei Wundheilungsstörungen oder bei besonders großflächigen Wunden, die zu lang benötigen würden um von alleine wieder zusammen zu wachsen gehört mit in den Aufgabenbereich der Allgemeinchirurgie. Die Wiederherstellung und Sanierung von Zahn- und Knochengewebe ist ein wichtiger Bestandteil vor allem der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, in welcher eben nicht nur Zähne, sondern vor allem Knochen eine

wichtige Rolle spielen. Dieses Hintergrundwissen ist entscheidend bei der Beurteilung der weiteren Ergebnisse. Betrachtet man die Anzahl der Studien die über jedes einzelne Gewebe durchgeführt wurden, so stellt man fest, dass Knochen, Knorpel und Haut die drei Gewebe sind, welche am häufigsten Gegenstand wissenschaftlicher Publikationen sind. Die Erklärung hierfür ist sicherlich multikausal. Einerseits nutzen eben nicht nur die klassischen, Knochenassoziierten Fächer wie beispielsweise Orthopädie die Möglichkeiten Tissue Engineering und Regenerative Medizin im klinischen Alltag zu etablieren, womit dieses zum Interdisziplinär vielseitig einsetzbaren Gewebe wird. Andererseits ist die Ursache für die forcierte Nutzung dieser Gewebe in Studien sicher auch im Gewebe selbst zu suchen. Die Vorteile liegen auf der Hand, da Knochen und Haut einfache Gewebe sind, die sehr leicht unter Laborbedingungen zu züchten sind. Hinzu kommt, dass sie im Vergleich zu komplexeren Geweben auch viel schneller herangezüchtet werden können. Dadurch erhält man in kürzerer Zeit Ergebnisse, und Fehlschläge lassen sich einfacher kompensieren. Die Forschungsergebnisse die hier gewonnen werden können zugleich eine gewisse Grundlage für die Erforschung komplexerer Strukturen sein. Ein weiterer Grund ist, dass sie sehr schnell an lebendiges Material anwachsen und sich ohne Schwierigkeiten in umliegende Strukturen integrieren. Der Anschluss an das Gefäßsystem des Körpers erfolgt Zeitnah nach der Transplantation. Dies ist eine wichtige Voraussetzung für die erfolgreiche Implantierung von mithilfe von Tissue Engineering hergestelltem Gewebe. Im Folgenden soll der Forschungsbereich der Knochen und Knorpelgewebe näher betrachtet werden. Der Endbericht des Ludwig Boltzmann Institutes 2008 kommt zu dem Schluß, dass es derzeit *„keine etablierte Therapie zum ausreichend effektiven und dauerhaften Ersatz des Knorpels gibt“* (Wild, 2008). Problematisch wird vor allem die, verlässliche, reproduzierbare, kosteneffektive Kultivierung klinisch einsetzbaren Gewebematerials in vitro gesehen. Auch wenn es hoffnungsvolle Ansätze gibt wie den Einsatz von Bioreaktoren und verwandte Methoden/Ausrüstungen, so gibt es dazu leider noch keine relevanten klinischen Studien (Tabelle 8). Die Analyse der klinischen Studien nach Evidenzgrad (Tabelle 10 & 11) zeigt, dass sowohl Anzahl als auch Evidenzgrad nicht ausreichend sind um an dieser Stelle Standardtherapiekonzepte zu etablieren. Hinzu kommt, dass auch die Fallzahlen in den jeweiligen Studien nicht ausreichend sind, um signifikante Aussagen zu treffen ( siehe Tabelle 9 und 10). Weder die Wirksamkeit, noch das auftreten von gravierenden Nebenwirkungen kann somit sicher abgeschätzt werden.

Die klinischen Studien können jedoch bereits erste Anhaltspunkte geben, in welche Richtung ein Konzept weiterentwickelt werden kann. Sie sind daher dennoch ein wichtiger Bestandteil der klinischen Forschung. Im Bereich der Dermatologie fokussiert sich die Forschung vor allem auf drei Anwendungsbereiche.

- Hautersatz nach Verbrennungen
- Therapie schlecht heilender, chronischer Wunden
- Narbenlose/Narbenarme Wundheilung

Wie bereits erwähnt, ist die Haut eines der am stärksten untersuchten Gewebe im Bereich Tissue Engineering und Regenerative Medizin. Ergänzend zu den Ergebnissen des Ludwig Boltzmann Institutes konnte festgestellt werden, dass dies im Vergleich zu anderen Geweben wie dem Knochen- oder dem Knorpelgewebe weniger durch die Gesamtzahl der durchgeführten klinischen Studien als vielmehr durch ihre Qualität im Sinne eines hohen Evidenzgrades, sowie in der Anzahl der Patienten die an den jeweiligen Studien teilnahmen deutlich wird. Knapp ein Drittel aller Fallzahlen der klinischen Studien können diesem Fachbereich zugeordnet werden.

Die Erforschung des Einsatzes von Tissue Engineering im Bereich des Hautersatzes hat in den vergangenen Jahren große Fortschritte gemacht. Dennoch ist die aktuelle Datenlage noch nicht ausreichend, um allgemeingültige Therapieempfehlungen auszusprechen.

Betrachtet man die Gesamtzahl der Publikationen im Bereich Tissue Engineering und Regenerative Medizin fällt auf, dass das Muskelgewebe an vierter Stelle steht. Mit 629 Publikationen wurden gerade einmal 63 Artikel weniger publiziert als im Bereich des Hautgewebes. Die Diskrepanz im Evidenzgrad, vor allem der für die Therapie besonders relevanten klinischen Studien, ist jedoch umso größer. Dies liegt unter anderem an der unterschiedlichen Komplexität der beiden Gewebe. Denn für die adäquate Funktionstüchtigkeit eines Muskels ist neben dem Gewebe an sich, sowie der ausreichenden Blutversorgung auch eine nervale Innervation notwendig. Nach aktueller Lehrmeinung lassen sich Muskeldefekte vielfach nur durch Transfer von

körper eigenem Muskelgewebe adäquat therapieren. Dies ist jedoch nicht immer komplikationslos möglich. Gerade deshalb ist das Muskelgewebe ein vielversprechendes Forschungsgebiet im Bereich Tissue Engineering und Regenerativer Medizin. Der Bedarf an Muskel Tissue Engineering ist enorm und hat interdisziplinär großes Potential.

Ähnlich verhält es sich mit der Forschung im Bereich der Zahnmedizin. Hier spielen verschiedene Gewebe wie Knochen, Zahngewebe, Gingiva und Schleimhäute eine Rolle. Betrachtet man das Zahngewebe isoliert, kommt man zu dem Schluß, dass auch hier der Evidenzgrad der bislang durchgeführten klinischen Studien nicht ausreicht, um alternative Therapieempfehlungen auszusprechen. Das Ludwig Boltzmann Institut, welches auch die Tierexperimentellen Studien in diesem Bereich näher untersucht hat, kommt zu dem Schluß, dass im Tierexperiment Tissue Engineering erfolgreich angewendet wurde. So konnten bereits verschiedene Methoden zur Regeneration der Zahnkronenstruktur erfolgreich angewendet werden. Zu diesen Methoden gehören:

- Die Kombination von Zahnknospenzellen und biologisch abbaubaren Materialien
- Die Verwendung von embryonalem Gewebe
- Die Verwendung von Stammzellen (Wild, 2008)

Diese Tierexperimente sind zwar vielversprechend, aber bei weitem noch nicht ausreichend am Menschen erprobt und klinisch untersucht.

Die Mucosa tritt als Forschungsgebiet in den Hintergrund. Sowohl die Anzahl der Artikel, der Fallzahlen und die Qualität der klinischen Forschung im Sinne der Evidenz sind sehr gering. Hier wird in den kommenden Jahren sicher noch einiges an Forschungsarbeit geleistet werden müssen.

Nach den Geweben, kann man nun etwas detaillierter die Verschiedenen Zellklassen die verwendet wurden, wird wieder einmal deutlich, dass das Hautgewebe am stärksten erforscht wird. Genauso viele Studien fanden jedoch ganz ohne Zellen statt. Hier werden allgemeine Techniken, wie die Produktion von Scaffolds untersucht, die ja die Basis sind, um Tissue Engineering überhaupt anwenden zu können. Dies ist ein weiterer Hinweis darauf, dass vor allem noch enorme Grundlagenforschung notwendig ist, um Therapiekonzepte entwickeln zu können.

## Zusammenfassung

Die Verfahren des Tissue Engineering und der Regenerativen Medizin finden zunehmend Anwendung in der klinischen Praxis. Dabei befasst sich das Tissue Engineering insbesondere mit der Gewebeherstellung und Züchtung mittels Scaffolds, Zytokinen und maturaen Zellen, während die Regenerative Medizin sich auf die Verwendung von Stammzellen fokussiert. Insgesamt ist unbekannt in welcher Weise sich diese, in allen Bereichen der Medizin angewandten Therapien, auf einem evidenzbasierten Level befinden.

Ziel dieser Arbeit war es daher, eine Literaturanalyse der präklinischen und klinischen Publikationen zum Thema Tissue Engineering und Regenerative Medizin durchzuführen um einerseits einen Überblick über die Applikation dieser biomedizinischen Verfahren in den verschiedenen Teilbereichen der Medizin darzustellen und den Stellenwert der verschiedenen Verfahren unter evidenzbasierten Kriterien zu determinieren. Es erfolgte eine Analyse der Publikationen von 1984 bis 2007. Die Recherche erfolgte in den verschiedenen medizinischen Datenbanken Cochrane, Pubmed u.a..

Es zeigte sich, dass Veröffentlichungen im Bereich des Tissue Engineering seit 1989 dramatisch ansteigen, die klinischen Studien zu dem Thema jedoch erst seit 2002 in signifikanter Anzahl vorhanden sind. Veröffentlichungen zum Thema Regenerative Medizin finden sich erst später.

Von den 9235 Veröffentlichungen bis 2007 zu beiden Themenbereichen sind 44 Veröffentlichungen klinische Studien. Die Gewebe die am meisten klinisch verwendet werden, sind Haut, Knochen und Knorpel, während alle anderen Gewebe seltener eingesetzt werden. Die Fachgebiete, die sich am stärksten mit diesem Bereich beschäftigen sind Zahnmedizin und die Allgemein Chirurgie. Studien die einen höheren Evidenzgrad aufweisen finden sich nur in geringer Anzahl (14 Studien Evidenzgrad Ib, 3 Studien Evidenzgrad 2a, 21 Studien Evidenzgrad 3, 5 Studien Evidenzgrad 4, 1 Studie o.A.). Es gibt zur Zeit keine klinische Studie zum Einsatz von Stammzellen, die einem höheren Evidenzgrad entspricht.

Die Literaturanalyse ergibt, dass sich die Verfahren des Tissue Engineering und der Regenerativen Medizin seit mehreren Jahren von der präklinischen Forschung in den Bereich der angewandten Medizin bewegt haben, jedoch noch nicht im Sinne von Studien mit evidenzbasierten Studiendesign angewandt wurden. Die hohe Dynamik der Beschäftigung mit diesem biomedizinischen Gebiet lässt jedoch in naher Zukunft auch evidenzbasierte klinische Studien erwarten.

## Literaturverzeichnis

Andereya Sea (2006). First clinical experiences with a novel 3D-collagen gel (CaReS) for treatment of focal cartilage defects in the knee. *Z Orthop Ihre Grenzgeb.* 2006 May-Jun;144(3):272-80.

Andereya Sea (2007). Treatment of patellofemoral cartilage defects utilizing a 3D collagen gel: two-year clinical results. *Z Orthop Unfall.* 2007 Mar-Apr;145(2):139-45.

Bachmann Gea (2004). MRI in the follow up of matrix- supported autologous chondrocyte transplantation (MACI) and microfracture. *Radiologe.* 2004.

Beele Hea (2005). A prospective multicenter study of the efficacy and tolerability of cryopreserved allogenic human keratinocytes to treat venous leg ulcers. *Int J Low Extrem Wounds.* 2005 Dec;4(4):225-33.

Brigido S (2006). The use of an acellular dermal regenerative tissue matrix in the treatment of lower extremity wounds: a prospective 16-week pilot study. *Int Wound J.* 2006 Sep;3(3):181-7.

Brigido Sea (2004). Effective management of major lower extremity wounds using an acellular regenerative tissue matrix: a pilot study. *Orthopedics.* 2004.

Bucher H, Egger M, Schmidt J, Antes G, Lengeler C (1997). Evidence based medicine: Ein Ansatz zu einer rationaleren Medizin. *Schweiz Rundsch Med Praxis* 86:606-612.

Camelo Mea (2003). Periodontal regeneration in human class II furcations using purified recombinant human platelet-derived growth factor-BB (rhPDGF-BB) with bone allograft. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2003 Jun;23(3):213-25.

Cebotari Sea (2006). Clinical application of tissue engineered human heart valves using autologous progenitor cells. *Circulation.* 2006 Jul 4;114(1 Suppl):1132-7.

Cherubino Pea (2003). Autologous chondrocyte implantation using a bilayer collagen membrane: a preliminary report. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2003 Jun;11(1):10-5.

Cooke Jea (2006). Effect of rhPDGF-BB delivery on mediators of periodontal wound repair. *Tissue Eng.* 2006 Jun;12(6):1441-50.

Deutsche Stiftung Organtransplantation D (2007). Bedarf an Spenderorganen.

Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (2007). EbM-Grundlagen.

El-Kassaby Aea (2003). Urethral stricture repair with an off-the-shelf collagen matrix. *J Urol.* 2003 Jan;169(1):170-3; discussion 173.

European Commission Biomed I (1997). In: Eurocleft-Database-BMH4-CT95-0402 editor.

- Falanga V (2000). Tissue engineering in wound repair. *Adv Skin Wound Care*. 2000 May-Jun.
- Filho Cerruti Hea (2007). Allogeneous bone grafts improved by bone marrow stem cells and platelet growth factors: clinical case reports. *Artif Organs* 2007 Apr;31(4):268-73.
- Gobbi Aea (2006). Patellofemoral full-thickness chondral defects treated with Hyalograft-C: a clinical, anthroposcopic, and histologic review. *Am J Sports Med*. 2006 Nov;34(11):1763-73.
- Guyatt G, Cairns J, Churchill D (1992). Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA*.
- Hasegawa Tea (2004). Clinical trial of allogeneic cultured dermal substitute for the treatment of intractable skin ulcers in 3 Patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol*. 2004 May;50(5):803-4.
- Herold G (2007). Innere Medizin.
- Hollander Aea (2006). Maturation of tissue engineered cartilage implanted in injured and osteoarthritic human knees. *Tissue Eng*. 2006 Jul;12(7):1787-98.
- Humes Hea (2003). Renal cell therapy is associated with dynamic and individualized responses in patients with acute renal failure. *Blood Purif*. 2003;21(1):64-71.
- J-Tec (2009).
- Kashiwa Nea (2004). Treatment of full-thickness skin defect with concomitant grafting of 6-fold extended mesh auto-skin and allogeneic cultured dermal substitute. *Artif Organs*. 2004 May;28(5):444-50.
- Langer R, Vacanti JP (1993). Tissue engineering. *Science* 260(5110):920-6.
- Lewalle Pea (2004). Growth factors and DLI in adult haploidentical transplant: a three-step pilot study towards patient and disease status adjusted management. *Blood Cells Mol Dis*. 2004 Nov-Dec;33(3):256-60.
- Liu Lea (2006). Ex vivo expansion and vivo infusion of bone marrow-derived Flk-1+CD31-CD34-mesenchymal stem cells: feasibility and safety from monkey to human. *Stem Cells Dev*. 2006 Jun;15(3):349-57.
- Marcacci Mea (2005). Articular cartilage engineering with Hyalograft C: 3-year clinical results. *Clin Orthop Relat Res*. 2005 Jun;(435):96-105.
- Marcacci Mea (2007). Stem cell associated with macroporous bioceramics for long bone repair: 6- to 7- year outcome of a pilot clinical study. *Tissue Eng*. 2007 May;13(5):947-55.
- Mavilio Fea (2006). Correction of junctional epidermolysis bullosa by transplantation of genetically modified epidermal stem cells. *Nat Med*. 2006 Dec;12(12):1397-402.
- McGuire Mea (2005). Evaluation of the safety and efficiency of periodontal applications of a living tissue-engineered human fibroblast-derived dermal substitute. I. Comparison to the gingival autograft: a randomized controlled pilot study. *J Periodontol*. 2005.

McGuire MeA (2007). A randomized, double-blind, placebo-controlled study to determine the safety and efficacy of cultured and expanded autologous fibroblast injections for the treatment of interdental papillary insufficiency associated with the papilla priming procedure. *Periodontol.*

McIntire LVeA (2002). *WTEC Panel Report on TISSUE ENGINEERING RESEARCH.*

Mendelson K, Schoen FJ (2006). Heart valve tissue engineering: concepts, approaches, progress, and challenges. *Ann Biomed Eng* 34(12):1799-819.

Miller F (2005). Regenerative Medizin. *Fraunhofer Magazin.*

Naughton Gea (1997). A metabolically active human dermal replacement for the treatment of diabetic foot ulcers. *Artif Organs.* 1997.

NIH (2007). Stem Cell Information. In: NIO Health editor.

Nishida Kea (2004). Corneal reconstruction with tissue-engineered cell sheets composed of autologous oral mucosal epithelium. *N Engl J Med.* 2004 Sep 16;351(12):1187-96 Comment in: *N Engl J Med.* 2004 Sep 16;351(12):1170-2.

Ochs Bea (2007). Treatment of osteochondritis dissecans of the knee: one-step procedure with bone grafting and matrix-supported autologous chondrocyte transplantation. *Z Orthop Unfall.* 2007 Mar-Apr;145(2):146-51

Omar Aea (2004). Treatment of venous leg ulcers with dermagraft. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2004.

Perovic Sea (2006). New perspectives of penile enhancement surgery: tissue engineering with biodegradable scaffolds. *Eur Urol.* 2006 Jan;49(1):139-47.

Pradel W, Eckelt U, Lauer G (2006). Bone regeneration after enucleation of mandibular cysts: comparing autogenous grafts from tissue-engineered bone and iliac bone. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 101(3):285-90.

Price Rea (2006). A comparison of tissue-engineered hyaluronic acid dermal matrices in a human wound model. *Tissue Eng.* 2006 Oct;12(10):2985-95.

PTEI PTEI (2009).

Richmon Jea (2005). Effect of growth factors on cell proliferation, matrix deposition, and morphology of human nasal septal chondrocytes cultured in monolayer. *Laryngoscope.* 2005.

Rodkey Wea (1999). A clinical study of collagen meniscus implants to restore the injured meniscus. *Clin Orthop Relat Res.* 1999 Oct;(367 Suppl):S281-92.

Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS (1996). Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *Bmj* 312(7023):71-2.

Sarment Dea (2006). Effect of rhPDGF-BB on bone turnover during periodontal repair. *J Clin Periodontol.* .

Scala Mea (2007). Clinical applications of autologous cryoplatelet gel for the reconstruction of the

maxillary sinus. A new approach for the treatment of chronic oro-sinusal fistula. *In Vivo*.2007 May-Jun;21(3):541-7.

Schimming Rea (2004). Tissue-engineered bone for maxillary sinus augmentation. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004 Jun;62(6):724-9.

Schwarzer G, et a, (2000).

Shah A (2009). Embryonic-stemm-cell.

Skalak R, Fox CF (1988). *Tissue engineering*, Proceedings of a Workshop held at Granlibakken, Lake Tahoe, California, February 26-29, 1988. New York: Alan Liss.

Sozialgesetzbuch (1988). 5. Buch vom 20.12.1988; BGBl I: 2477, Artikel 1.

Statistisches Bundesamt D (2003/2005). Durchschnittliche fernere Lebenserwartung in den Bundesländern nach der Sterbetafel 2003/2005.

Statistisches Bundesamt D (2004). Gesundheitsberichterstattung des Bundes: "Häufige Todesursachen".

Statistisches Bundesamt D (2007). Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Gespendete Organe (ohne Lebendspende). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Organe.

Steurer J (1997). Evidence based medicine.

Strasser Hea (2004). Stem cell therapy for urinary incontinence. *Urologe A*. 2004 Oct;43(10):1237-41.

Strauer BE, Brehm M, Zeus T, Bartsch T, Schannwell C, Antke C, et al. (2005). Regeneration of human infarcted heart muscle by intracoronary autologous bone marrow cell transplantation in chronic coronary artery disease: the IACT Study. *J Am Coll Cardiol* 46(9):1651-8.

Tabelle-1 (2009). Publikationen seit 1984.

Tabelle-2 (2009). Anteil der klinischen Studien an Gesamtveröffentlichungen.

Tabelle-3 (2009). Einteilung der Artikel nach klinischer Anwendung.

Tabelle-4 (2009). Einteilung der Artikel nach verwendeten Geweben.

Tabelle-5 (2009). Einteilung der Artikel nach Organen.

Tabelle-6 (2009). Übersicht der Artikel zum Thema Tissue Engineering.

Tabelle-7 (2009). Gesamtveröffentlichungen Tissue Engineering.

Tabelle-8 (2009). Detailübersicht der klinischen Studien zum Thema Tissue Engineering und Regenerative Medizin.

Tabelle-9 (2009). Detailanalyse der Fallzahlen in den untersuchten klinischen Studien.

Tabelle-10 (2009). Detailübersicht der Fallzahlen in den jeweiligen Studien.

Tabelle-11 (2009). Tissue Engineering nach Evidenzgrad.

Tabelle-12 (2009). Grad der Evidenz für klinische Studien mit Knochengewebe.

Tabelle-13 (2009). Grad der Evidenz für klinische Studien mit Knorpelgewebe.

Tabelle-14 (2009). Grad der Evidenz für klinische Studien mit Hautgewebe.

Tabelle-15 (2009). Grad der Evidenz für klinische Studien mit Muskelgewebe.

Tabelle-16 (2009). Grad der Evidenz für klinische Studien mit Zahngewebe.

Tabelle-17 (2009). Grad der Evidenz für klinische Studien mit Mucosa.

Tabelle-18 (2009). Klinische Studien nach Zellarten.

Tausche Aea (2003 ). An autologous epidermal equivalent tissue-engineered from follicular outer root sheath keratinocytes is as split-thickness skin autograft in recalcitrant vascular leg ulcers. *Wound Repair Regen.* 2003 Jul-Aug.

Tögel Fea (2007). Regenerative Medizin mit Adulten Stammzellen aus dem Knochenmark. *Deutsches Ärzteblatt.*

van Zuijlen Pea (2001). Dermal substitution in acute burns and reconstructive surgery: a subjective and objective long-term follow-up. *Plast Reconstr Surg.* 2001.

Weiss Rea (2007). Autologous cultured fibroblast injection for facial contour deformities: a prospective, placebo-controlled, Phase III clinical trial. *Dermatol Surg.* 2007 Mar;33(3):263-8.

Wild F (2008). Klinische Anwendung von Tissue Engineering.

Yonezawa Mea (2007). Clinical study with allogenic cultured dermal substitutes for chronic leg ulcers. *Int J Dermatol.* 2007 Jan;46(1):36-42.

Yoshikawa Tea (2004 ). Bone regeneration by grafting of cultured human bone. *Tissue Eng.* 2004 May-Jun.

Zheng Mea (2007). Matrix-induced autologous chondrocyte implantation (MACI): biological and historical assessment. *Tissue Eng.* 2007 Apr;13(4):737-46.