

Sinnvolle Investition oder Geschäftemacherei?

Eingelagertes Nabelschnurblut als Stammzellquelle?

Von Dr. Andreas Spettek, Dr. Thomas Binder

Seit inzwischen mehr als 15 Jahren gilt Nabelschnurblut (gelegentlich auch als „Plazenta-Restblut“ oder in der angelsächsischen Literatur als „cord blood“ bezeichnet) als wertvolle Quelle für Stammzellen. Für die Behandlung von Krebserkrankungen bei Kindern und Erwachsenen kommen nach derzeitigem Wissensstand jedoch nur fremde (= allogene) Spenden in Frage. Deshalb ist es bedenklich, wenn während einer Schwangerschaft über die vorhandene Einlagerungsmöglichkeit von Nabelschnurblut aufgeklärt wird, wie im Artikel im h**äb** 1/08 von Dr. Thomas Gent empfohlen, ohne dass gleichzeitig unmissverständlich klar gemacht wird, dass nach heute gesichertem Wissen nicht die Gesundheitsvorsorge für das erwartete Kind, sondern allenfalls der Nutzen für andere Menschen (das allerdings auch ein Geschwisterkind sein kann) im Vordergrund steht.

Daten über eine eigene (= autologe) erfolgreiche Nutzung von Nabelschnurblut fehlen fast ganz, weil diese bislang nicht in nennenswertem Umfang erfolgt ist. Es ist auch nicht abzusehen, dass sich dies in absehbarer Zukunft ändern wird. Um der kostenintensiven Maßnahme der Einlagerung von Nabelschnurblut in privaten Nabelschnurbanken (i. d. R. sind dafür anbieterabhängig ca. 2.000 bis 3.000 Euro erforderlich) über den unwahrscheinlichen Fall der Eigennutzung hinaus doch noch etwas Positives abgewinnen zu können, wird derzeit gern darauf verwiesen, was in der Zukunft mit den daraus zu gewinnenden Stammzellen noch alles möglich sein könnte. Wenn es tatsäch-

lich zu Fortschritten bei der Therapie mit Stammzellen kommt, so könnte es aber auch sein, dass solche Therapien nicht mehr auf Stammzellen aus Nabelschnurblut angewiesen sind. Die Einlagerung wäre hierfür dann nutzlos gewesen. Die kostenfreie Herstellung und Einlagerung von fremd-(im Gegensatz zu familiär-)allogenen und bei bestehender medizinischer Indikation von familiär-allogenen Nabelschnur-Präparaten (dann allerdings kostenpflichtig) macht am ehesten in öffentlichen Nabelschnurbanken Sinn. Freiwillig und unentgeltlich gespendete fremd-allogene Blutstammzellen haben bereits dazu beigetragen, weltweit gesehen die Versorgung transplantationspflichtiger Patienten zu verbessern. Die kommerziell betriebene, von privaten Nabelschnurbanken oder Vermittlern propagierte Einlagerung autologer Nabelschnur-Präparate ist vor dem Hintergrund des derzeit verfügbaren medizinischen Wissens u. E. ablehnend zu beurteilen, da sich für diese Blutstammzell-Präparate aus heutiger Sicht keine aus wissenschaftlichen Studien abgeleiteten, gesicherten klinischen Einsatzmöglichkeiten ableiten lassen. Auch die behauptete Verwendbarkeit für erst noch zu entwickelnde zelltherapeutische Ansätze ist keineswegs sichergestellt (= „selling hope“).

Erhebliche ethische Bedenken

Nicht zuletzt aufgrund dieser Fakten werden von unabhängiger Seite erhebliche ethische Bedenken gegen die kommerziell betriebene Einlagerung autologer Nabelschnurblut-Präparate vorgetragen. Die Verfasser sehen insbesondere solche Ansätze kritisch, wo die Vermischung privater (deshalb auch gewinnorientierter) und öffentlicher gemeinnütziger „Banking“-Konzepte beginnt. Die Wahr-



Mittels Zellseparator gesammeltes Konzentrat peripherer Blutstammzellen. Diese Präparate (ca. 200–300 ml) werden heutzutage überwiegend anstelle von Knochenmark zur Transplantation verwendet (Photo: Prof. N. Kröger).

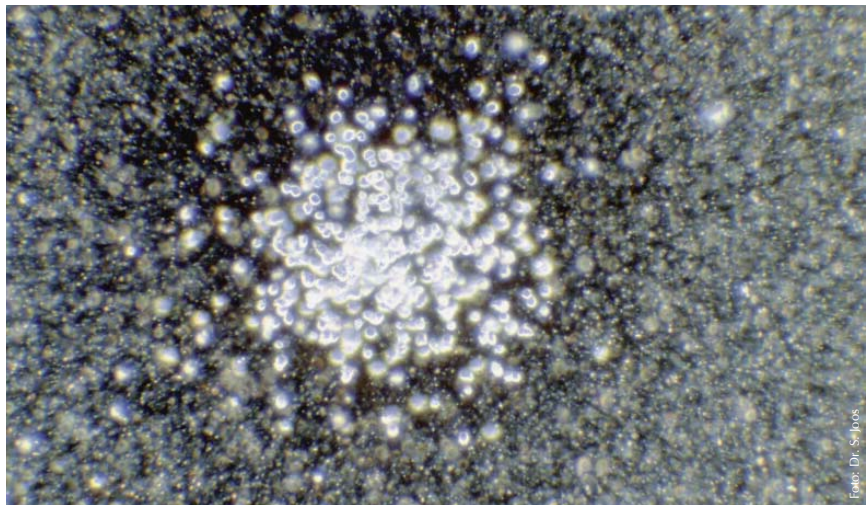
scheinlichkeit, dass ein Kind jemals das eigene eingelagerte Nabelschnurblut z. B. zur Therapie einer Krebserkrankung brauchen wird, ist sehr gering: Berechnungen gehen davon aus, dass nur ein Kind von 15.000 bis 20.000 an einer Krankheit erkranken wird, die damit prinzipiell therapierbar wäre. Aber auch zur Behandlung einer Leukämie-Erkrankung ist die Verwendung von Stammzellen aus dem eigenen Nabelschnurblut nur „zweite Wahl“. Die Heilungsraten sind bei Verwendung allogener Transplantate deutlich besser. Wegen dieser Komplexität ist für den medizinischen Laien die Situation nur schwer durchschaubar, die Familien sind auf ausführlichen ärztlichen Rat nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft angewiesen. Aus den o. g. Gründen sehen die Verfasser nicht die Notwendigkeit, diese Problematik ungefragt an alle Schwangeren heranzutragen.

Allogene Blutstammzellen

In den vergangenen Jahren konnte durch den weltweiten Aufbau von Registern freiwilliger, unverwandt-allogener Blutstammzell-Spender die Versorgung transplantationspflichtiger Patienten ohne HLA- (= humanes Leukozyten-Antigen) kompatiblen Familienspender deutlich verbessert werden. So kann in Deutschland bereits seit 1999 für mehr als 80% der eingeleiteten Suchanfragen ein HLA-kompatibler Fremdspender gefunden werden, was die Anzahl der durchgeführten allogenen Transplantationen deutlich ansteigen ließ.

Die klinische Anwendung allogener Blutstammzellen aus Nabelschnurblut neben der Transplantation allogener Knochenmark-Zellen (früher) oder peripherer Blutstammzellen (heute die bevorzugte Stammzellquelle) wurde möglich, nachdem 1988 die erste familiär-allogene Nabelschnurblut-Transplantation erfolgreich praktiziert wurde. Danach begannen mehrere weltweite Programme zur Sammlung und Bevorratung tiefgefrorener Transplantate von unverwandten Fremdspendern in öffentlichen Nabelschnur-Banken. Als erstes derartiges Projekt gilt das ab 1992 am New York Blood Center initiierte *Placental Blood Program*. Basierend auf diesen Vorarbeiten wurde die Durchführung der ersten fremd-allogenen Transplantation 1993 möglich.

Sechzehn Jahre nach Beginn der Einlagerung von allogenen Nabelschnurblut beträgt im März dieses Jahres (nach *Bone Marrow Donors Worldwide*) der welt- bzw. deutschlandweite Bestand in öffentlichen Banken 280.000 bzw. 16.500 tiefgefrorene (= kryokonservierte) Präparate, wobei die Gesamtzahl weltweit gemeldeter Präparate in den letzten Jahren deutliche Wachstumsraten verzeichnet. Die aktivsten Transplantationszentren sind dabei in den USA und Asien zu finden. Die Ursache dafür dürfte vor allem darin zu suchen sein, dass in den USA bestimmte ethnische Gruppen in den HLA-Typisierungsraten (nicht zuletzt auch aufgrund mangelnden Interesses innerhalb dieser Gruppen) hinter den Raten für andere Bevölkerungsgruppen (Kaukasier z. B.) zurückliegen. Trotz des großen Anstiegs ist der weltweite Anteil an eingelagerten Nabelschnurblut-Präparaten im Vergleich zu den derzeit 11,7 Millionen typisierten und registrierten freiwilligen Blutstammzell-Spendern gering, er liegt nur bei 2,3%. Nach Angaben der anderen auf diesem Gebiet bedeutsamen



Hämatopoetische CFU-GM Kolonie (= colony forming unit granulocytes macrophages, Vorläuferzellen der Granulozyten und Makrophagen) unter dem Umkehrmikroskop.

Organisation NETCORD wurden bislang ca. 7.500 allogene Blutstammzell-Transplantate aus Nabelschnurblut klinisch eingesetzt, was bei den dort registrierten 165.000 Präparaten einer Nutzungsrate von 4,6% entspricht. Dabei wurden nach Angaben des obigen Registers bislang jeweils in etwa genauso viele Erwachsene wie Kinder behandelt.

Im Jahr 2005 betrug der Anteil von Nabelschnurblut 2% an den weltweit durchgeführten allogenen Blutstammzell-Transplantationen. Nach den letzten derzeit verfügbaren Daten des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen (DRST) wurde Nabelschnurblut als Stammzellquelle in Deutschland im Zeitraum von 1998 bis 2006 insgesamt 64mal und im Jahr 2006 zwölfmal eingesetzt. Dem stehen im gleichen Jahr 1.739 Transplantationen mit peripheren Blut-Stammzellen und 266 Knochenmarkspenden gegenüber, so dass der derzeitige Anteil des Nabelschnurblutes als Stammzellquelle nur 0,6% ausmacht.

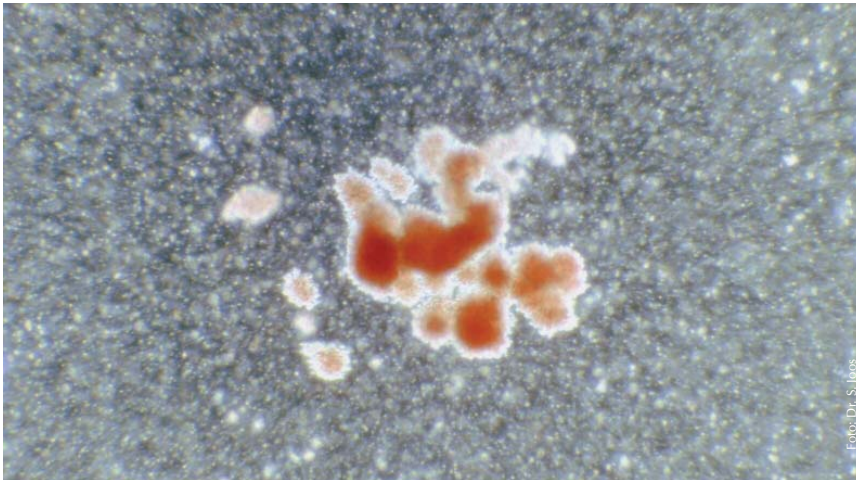
Familienspenden

Europaweit lag bislang der Schwerpunkt allogener Nabelschnurblut-Transplantationen bei Familienspenden. Die Spannweite der Diagnosen reichte dabei von malignen hämatologischen Systemerkrankungen wie akuten und chronischen Leukämien (AML, ALL, CML), angeborenen Blutbildungsstörungen wie Fanconi-Anämie oder Beta-Thalassämie bis hin zu heterogenen, hereditären oder erworbenen Leiden wie Wiskott-Aldrich-Syndrom, Hunter-Syndrom oder soliden

Tumoren, wie etwa dem Neuroblastom. Besonders gute Ergebnisse konnten bei der Behandlung nicht-maligner, hereditärer hämatologischer Erkrankungen wie der Beta-Thalassämie oder schwerer angeborener Immundefekte erzielt werden. Für diese Patientengruppe könnte daher – nach einer entsprechenden pränatalen Diagnostik zur Sicherstellung der HLA-Kompatibilität zwischen potenziellem Spender und Patient – die Bereitstellung von gerichtet gesammelten, familiär-allogenen Nabelschnur-Präparaten insbesondere dann erwogen werden, wenn aufgrund der ethnischen Zugehörigkeit des Patienten der Erfolg einer Fremdspendersuche zweifelhaft erscheint.

Autologe (Blut-)Stammzellen

In zunehmendem Umfang werden Schwangere von privaten Nabelschnurbanken zur Einlagerung von Nabelschnurblut für eine spätere Eigennutzung (= autolog) umworben. Die Zahlen gehen allein in Deutschland inzwischen in die Zehntausende. Dabei gibt es neuerdings auch ein Modell, in dem sich ein privater Vermittler zwischen die potenziellen Kunden und die von einer gemeinnützigen Institution betriebene öffentliche Nabelschnurblutbank geschaltet hat und per „widerauffbarem Fernabsatzvertrag“ im Internet seine Dienste anbietet. In allen diesen Fällen werden den Familien aber für die Durchführung der Sammlung, Verarbeitung und Tieftemperaturlagerung sowie in Abhängigkeit von der vereinbarten Lagerungszeit und Institution erhebliche Kosten in Rechnung gestellt, die sich an-



Hämatopoetische BFU-E Kolonie (= burst forming units erythroid, Vorläuferzellen der Erythrozyten) unter dem Umkehrmikroskop.

bieterabhängig zwischen ca. 2.000 bis 3.000 Euro bewegen. Diese Dienstleistung wird von kommerziell betriebenen Privatbanken oder Vermittlern als höchst sinnvolle „Investition in die Zukunft“ angepriesen, da das eingelagerte Nabelschnurblut mitsamt den darin enthaltenen Stammzellen bei zukünftigem Bedarf aufgetaut und für den „Spender“ selbst oder einen erkrankten Familienangehörigen therapeutisch eingesetzt werden könne. Als Therapieoptionen mit autologen Blutstammzellen aus Nabelschnurblut werden häufig aber auch solche Erkrankungen angeführt, bei deren Behandlung derzeit Indikationen zur Verwendung autologer Blutstammzellen aus dem peripherem Blut oder dem Knochenmark (und nicht von Nabelschnurblut) vorliegen, also etwa bei der Behandlung lymphoproliferativer Erkrankungen und Leukämien.

Einmalige Chance?

Befürworter der Einlagerung von Nabelschnurblut argumentieren mitunter dahingehend, dass sich (neben den blutbildenden Stammzellen) die ebenfalls im Nabelschnurblut enthaltenen mesenchymalen Stammzellen für neue zelltherapeutische Therapieverfahren eignen sollen. Es wird gelegentlich der Eindruck erweckt, als ob mit den eigenen Zellen aus dem aufgetauten Nabelschnurblut beispielsweise Behandlungen des Myokardinfarktes oder andere Gewebeersatz-Therapien schon heute möglich seien oder aber sehr bald möglich sein würden. Das ist aber nicht zutreffend.

In zwei Untersuchungen wurden Schwangere nach ihrem Kenntnisstand bezüglich

des medizinischen Hintergrundes einer Nabelschnurblut-Sammlung befragt. Wenig überraschend zeigten ca. 60–70% der Schwangeren ein nur sehr unzureichendes Wissen. Viele der Schwangeren wenden sich Hilfe suchend an ihren Gynäkologen oder Hausarzt mit der Frage, ob die Sammlung und Einlagerung wirklich eine so sinnvolle und unverzichtbare Maßnahme sei. Es ist also davon auszugehen, dass medizinischen Laien die Fachkenntnis fehlt, um die Versprechungen privater Nabelschnurblut-Banken kritisch hinterfragen zu können. Da werdende Mütter und Väter in dieser Lebenssituation vor allem das Wohl ihres Kindes im Auge haben, sind sie im Zweifelsfall eher dazu bereit, die von den Privatbanken als „einmalige Chance“ bezeichnete Geburt ihres Kindes tatsächlich zur vermeintlich sinnvollen autologen Sammlung von Nabelschnurblut zu nutzen.

Völlig neue Perspektiven

Spektakuläre Forschungsergebnisse über eine mögliche Plastizität adulter humaner Stammzellen haben die Frage aufgeworfen, ob sich durch eine zielgerichtete Transdifferenzierung von Stammzellen möglicherweise völlig neue Perspektiven für deren klinische Anwendung eröffnen. Dabei stehen gegenwärtig die sog. mesenchymalen Stammzellen (MSC) mit im Zentrum des wissenschaftlichen Interesses. Es handelt sich dabei um eine Population von Zellen, welche primär aus Knochenmark isoliert wurde und sich in vitro in Knochen-, Knorpel- und Muskel-Zellen differenzieren kann. Untersuchungen brachten auch Hinweise auf

eine mögliche in vitro-Transdifferenzierungsfähigkeit von MSC, z. B. in Leberzellen. Es wurde auch darüber berichtet, dass aus sehr frischem Nabelschnurblut in ca. 40–60% der untersuchten Proben in extrem niedriger Konzentration MSC-Klone isoliert werden konnten. Diese Zellen zeigten in vitro eine gewisse Expansionsfähigkeit sowie im Tiermodell Hinweise auf ein Transdifferenzierungspotenzial. Es ist aber auch möglich, fetale MSC auch aus weiteren Geweben zu isolieren, wie etwa aus der Plazenta oder der Amnionflüssigkeit.

Anwendungen von MSC

Denkbare klinische Anwendungen von MSC könnten künftig im Rahmen der Blutstammzell-Transplantation liegen, wobei mittransplantierte MSC zu einer Beschleunigung der hämatopoetischen Rekonstitution oder zur Kontrolle einer schweren *graft versus host* (GvHD)-Erkrankung beitragen könnten. Ebenso wird darüber spekuliert, ob diese Zellen im Rahmen von künftigen Gewebeersatz-Therapien einsetzbar sind. Diese wissenschaftlichen Ansätze sind aber noch weit davon entfernt – wenn überhaupt – die bereits etablierte klinische Patientenversorgung zu ergänzen. Sie werden auf absehbare Zeit ausschließlich im Rahmen Grundlagen-orientierter Forschung betrieben werden können, da zunächst noch eine Vielzahl von Problemen gelöst werden müssen, nicht zuletzt die sichere, den Vorgaben des Arzneimittelgesetzes entsprechenden Herstellung somatischer Zelltherapeutika aus MSC.

Der Sinn der Einlagerung von autologem Nabelschnurblut hängt derzeit also in erster Linie vom bestehenden Risiko ab, im Laufe des Lebens an einem Leiden zu erkranken, das prinzipiell mit einer autologen Stammzell-Therapie behandelbar wäre. Für dieses individuelle theoretische Risiko, bis zum jungen Erwachsenenalter eine prinzipiell durch Stammzell-Transplantation behandelbare Erkrankung zu entwickeln, wird eine Wahrscheinlichkeit von 1:15.000–1:20.000 angenommen. Falls bei einem Patienten, für den autologes Nabelschnurblut hinterlegt ist, eine solche Erkrankung diagnostiziert werden sollte, so wäre die Verwendung der autologen Stammzellen gegenwärtig immer noch höchst unwahrscheinlich. Derzeit existiert nämlich kein im Rahmen von klinischen Studien überprüfbares Therapieregime, das tatsächlich auf die Verwendung autologer Stammzellen aus Nabelschnur-

blut zurückgreift. Bis auf ganz wenige Fallberichte sind der relevanten medizinisch-wissenschaftlichen Literatur auch keine Hinweise auf eine klinische Anwendung autologer Blutstammzellen aus Nabelschnurblut zu entnehmen. Weltweit beschränkt sich die Verwendung von autologem Nabelschnurblut derzeit noch auf extrem kleine Fallzahlen, sie erreichten bis 2004 nicht einmal die Zweistelligkeit. Molekularbiologische Untersuchungen haben nämlich gezeigt, dass im Nabelschnurblut von Kindern, welche im späteren Verlauf an einer akuten lymphatischen Leukämie erkrankten, bereits solche präleukämischen chromosomalen Translokationen nachweisbar waren, die später die klinische Manifestation der Erkrankung ausgelöst haben. Es ist daher davon auszugehen, dass diese Veränderungen des Genoms bereits intrauterin erworben wurden und somit eine pränatale Prädisposition des Stammzellen-Pools für eine potenzielle maligne Transformation gegeben ist. Darüber hinaus kann durch eine autologe Stammzell-Transplantation kein so genannter *graft versus leukemia* (GVL)-Effekt ausgelöst werden, der einen wesentlichen Anteil zur biologischen Kontrolle bzw. Eradikation des malignen Zellklons beiträgt. Auch vor diesem Hintergrund ist die Transplantation autologer Stammzell-Präparate aus Nabelschnurblut für die Behandlung von kindlichen Leukämien derzeit und zukünftig nicht als realistischer Ansatz zu bewerten.

Familiär-allogene Nabelschnurpräparate

Sinnvoll kann dagegen die Gewinnung familiär-allogener Nabelschnurpräparate sein, falls in einer Familie bereits ein transplantationspflichtiges und HLA-identisches Geschwister vorhanden ist. Da nur in einem Viertel der Fälle mit einer HLA-Identität zwischen dem potenziellen Spender des Nabelschnurblutes und dem erkrankten Geschwister zu rechnen ist, empfiehlt sich vor der Entscheidung zur Sammlung des Nabelschnurblutes in einem spezialisierten Zentrum eine wenig belastende Pränatal-Diagnostik in der Spätschwangerschaft, um die HLA-Merkmale des Ungeborenen zu bestimmen und die Sammlung nur bei HLA-Identität durchzuführen. Bei der Sammlung von familiär-gerichteten allogenen Nabel-

schnurblut, wenn der Spender pränatal nicht auf HLA-Kompatibilität zum transplantationspflichtigen Geschwister getestet wird, ist das Verhältnis von Aufwand und Nutzen u.U. ungünstig. So wurden in einem groß angelegten Programm zur Einlagerung familiär-allogenen Nabelschnurblutes von solchen Familien, in denen bereits transplantationspflichtige Patienten mit Malignomen, Hämoglobinopathien, Stoffwechselstörungen etc. vorlagen, tatsächlich nur 3,4% der vorrätigen Präparate im Rahmen der Behandlung eingesetzt.

Ethische Fragen

In ihrer Stellungnahme zu unterschiedlichen Aspekten der autologen Einlagerung von Nabelschnurblut stellt die Europäische Gruppe für Ethik (EGE) die Legitimation kommerzieller Banken prinzipiell in Frage, da sie eine kostenpflichtige Dienstleistung anbieten, die gegenwärtig zu keinerlei therapeutischem Nutzen führt. Die EGE sah aus ethischer Sicht zwar keine Notwendigkeit, eine Empfehlung zum generellen Verbot kommerziell betriebener Nabelschnur-Banken auszusprechen; dennoch sollten aber die Aktivitäten solcher Einrichtungen von den jeweiligen Mitgliedsstaaten reguliert und kontrolliert werden. Auch alle Werbemaßnahmen der Privatbanken sollten unter die Kontrolle zuständiger Behörden fallen, um eine irreführende Darstellung medizinisch-fachlicher Zusammenhänge oder gar eine bewusste Fehlinformationen potenzieller Kunden/Familien zu verhindern. Zu denken gibt insbesondere der in den Unterlagen eines Vermittlers gefundene Passus, den Eltern unabhängig von den durch die Krankenkassen abgedeckten Therapie-Kosten einen Behandlungskostenzuschuss in Höhe von 5.000 Euro im Falle des autologen Einsatzes zahlen zu wollen. Wäre ein nennenswerter autologer Einsatz der Präparate zu erwarten, so wäre dieser Anbieter bei den für die Einlagerung verlangten 2.300 bis 2.600 Euro bald bankrott. Ein anderer börsennotierter Anbieter in Deutschland vergütet derzeit die Leistung der Gynäkologen und Hebammen, die an der Entnahme von Nabelschnurblut und deren Vorbereitung beteiligt sind, für die Aufklärung der Mutter und Befundmitteilung mit einem Honorar von 45,88 Euro, Ge-

burtshelfer können für die Durchführung der Entnahme von Nabelschnurblut 41,56 Euro liquidieren. Diese Honorare sind in der vom „Kunden“ zu entrichtenden Vertragsgebühr enthalten.

Schuldgefühle

Die Bedeutsamkeit der Problematik für medizinische Laien lässt sich aber auch in Leserbriefen zu einem kürzlich in der New York Times erschienenen Artikel ermessen. Darin äußern Frauen Schuldgefühle, wenn sie, nachdem sie die Einlagerung von „cord blood“ für ihr Kind abgelehnt hatten, sich nun fragten, ob sie das nicht durch die kürzlich kommerziell angebotene Einlagerung von stammzellhaltigem Menstruationsblut wieder gutmachen könnten. Wünschenswert ist es, dass sich sämtliche derartigen Diskussionen von selbst erledigten. Wenn es nämlich tatsächlich zutrifft, dass pluripotente Stammzellen z.B. aus dermalen Fibroblasten durch deren „Rückprogrammierung“ gewonnen werden können. Als Alternative bietet sich auch an, weltweit die Anzahl der hinsichtlich ihrer Gewebemerkmale typisierten und registrierten Personen zu erhöhen, so dass für einen ähnlich hohen Prozentsatz wie in Deutschland (derzeit ca. 85%) schnell ein HLA-kompatibler Fremdspender gefunden werden kann. Wesentliche Vorteile sind, dass zum einen der finanzielle Aufwand für eine Typisierung gegenüber dem für eine Tieftemperaturlagerung von Präparaten nur einen Bruchteil beträgt. Zweitens – und das wird auch dem Laien einleuchten – lassen sich Daten leichter und kostengünstiger „konservieren“ als Hunderttausende von Blutbeutel.

Derzeit liegen u.E. also keine gesicherten Erkenntnisse darüber vor, die es erfordern, Schwangere dahingehend zu beraten, Nabelschnurblut auf eigene Kosten für eine autologe Verwendung einzulagern.

Literatur im Internet auf der Seite: http://www.uke.uni-hamburg.de/institute/transfusionsmedizin/index_1811.php.

Dr. Andreas Sputtek und Dr. Thomas Binder sind Wissenschaftliche Mitarbeiter und Fachärzte für Transfusionsmedizin im Institut für Transfusionsmedizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf.