

ÜBERSICHTSARBEIT

Stammzellen aus Nabelschnurblut in der Transplantations- und regenerativen Medizin

Verena Reimann, Ursula Creutzig, Gesine Kögler

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Zum Thema Stammzellen aus Nabelschnurblut und Stammzelleinlagerung sind Ärzte aller Fachbereiche die ersten Ansprechpartner werdender Eltern. Nabelschnurblutstammzellen bergen unter bestimmten Bedingungen ein großes Potenzial für die Behandlung vielfältiger Erkrankungen, doch sie sind kein Allheilmittel. Dieser Artikel bietet eine Übersicht über heutige Anwendungen und potenzielle künftige Einsatzgebiete.

Methode: Es erfolgte eine selektive Literaturrecherche auf Basis der wissenschaftlichen und klinischen Erfahrungen der Autorinnen. In die selektive Literaturrecherche wurde Originalliteratur einbezogen.

Ergebnisse: Allogene, hämatopoetische Stammzellen aus Nabelschnurblut (von gesunden Fremdspendern) werden seit über fünfzehn Jahren weltweit routinemäßig erfolgreich zur Therapie hämatopoetischer Erkrankungen eingesetzt. Zellkultur- und Tierexperimente weisen auf mögliche Einsatzgebiete in der regenerativen Medizin hin, sie zeigen aber auch, dass dieses Potenzial nur ausgeschöpft werden kann, wenn die Zellen zuvor nicht kryokonserviert wurden. Die sogenannten induzierten, pluripotenten Stammzellen (iPS) sind ein guter Ansatz für Forschungszwecke; klinische Optionen bieten sie jedoch noch nicht. Eine routinemäßige Anwendung von autologen, hämatopoetischen Stammzellen aus Nabelschnurblut („Eigenblutspende“) gibt es nicht, obwohl sie seit mehr als zehn Jahren in privaten Banken eingelagert werden.

Schlussfolgerung: Das Potenzial autologer Stammzellen aus Nabelschnurblut für den Einsatz in der regenerativen Medizin ist gering, da die Zellen bis zu ihrem Gebrauch kryokonserviert werden müssen und es nicht möglich ist, aus kryokonserviertem Material klinisch relevante Mengen nicht hämatopoetischer Stammzellen anzuzüchten. Ärzte sollten werdende Eltern so beraten, dass sie sich keine Vorwürfe machen, wenn sie Nabelschnurblut nicht einlagern lassen.

Schlüsselwörter: Stammzelltherapie, Blutprodukt, adulte Stammzelle, hämatopoetische Stammzelle, allogene Transplantation

Zitierweise: Dtsch Arztebl Int 2009; 106(50): 831–6
DOI: 10.3238/arztebl.2009.0831

Institut für Transplantationsdiagnostik und Zelltherapeutika, José Carreras Stammzellbank, Universitätsklinikum Düsseldorf: Dr. rer. medic. Reimann, Prof. Dr. rer. nat. Kögler

Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie: Prof. Dr. med. Creutzig

Die Stammzellforschung – und darin eingeschlossen die Möglichkeiten der Reprogrammierung somatischer Zellen (1, 2) – ist ein sich rasant entwickelndes, kontrovers diskutiertes Gebiet der Wissenschaft. Die Sachverhalte sind kompliziert und durch neue Erkenntnisse in stetigem Wandel, daher ist es werdenden Eltern im Normalfall unmöglich, sie vollständig zu erfassen. Sie sind vulnerabel, wenn es um die Zukunft ihrer ungeborenen Kinder geht und möchten ihren Nachkommen jede Gesundheitsvorsorge ermöglichen. Für private Stammzellbanken ist es daher einfach, den Eindruck zu erwecken, es sei ein schwerwiegender Fehler, Nabelschnurblut nicht aufzubewahren. Dieser Artikel soll Ärzte unterstützen, werdende Eltern umfassend über das Potenzial von Stammzellen aus Nabelschnurblut aufzuklären.

Methoden

Es erfolgte eine selektive Literaturrecherche in der Datenbank PubMed. Als Suchbegriffe wurden verwendet: „cord blood“, („non-hematopoietic/mesenchymal/unrestricted“) „stem cells“, „transplantation“, „commercial/private cord blood bank/banking (CBB)“, „diabetes type I“, „cardiovascular disease/tissue engineering“, „heart valves“, „iPS cells“, „ischemia“, „leukemia“, „neural differentiation“, „regenerative medicine“, „airway transplantation“, „stroke“.

Darüber hinaus wurde im Internet gesucht mit den Begriffen: „Nabelschnurblut“, „Nabelschnurbluteinlagerung“, „Schwangerschaft“, „Stammzellen“.

Einsatz von Stammzellen aus Nabelschnurblut

Hämatopoetische Stammzellen aus „allogenen“ Nabelschnurblutspenden („Fremdspenden“) aus öffentlichen Nabelschnurblutbanken werden seit über 15 Jahren sehr erfolgreich zur Behandlung von mehr als 70 Indikationen eingesetzt, da sie ohne nennenswerten Funktionsverlust eingefroren und aufgetaut werden können. Behandelt werden (3, 4):

- bösartige Erkrankungen des blutbildenden und lymphatischen Systems
- Stoffwechselerkrankungen
- Immundefekte
- Tumoren
- Hämoglobinopathien
- genetische Defekte.

Seit der ersten Nabelschnurbluttransplantation (5) wurde allogenes Nabelschnurblut in über 9 300 Fällen eingesetzt (*eTabelle*) (www.netcord.org/Archive/)

GLOSSAR

- **Allogen**
 - Spender und Empfänger eines Transplantates sind unterschiedliche Personen (verwandt oder nicht verwandt miteinander)
- **Autolog**
 - Spender und Empfänger sind dieselbe Person
- **Graft**
 - Transplantat
- **Hämatopoese**
 - Blutbildung
- **Graft-versus-Leukämie Effekt (GvL)**
 - Erwünschte, immunologische Abwehrreaktion des Stammzelltransplantates gegen Leukämiezellen
- **Graft-versus-Host Disease (GvHD)**
 - Unerwünschte, gravierende Nebenwirkung einer Stammzelltransplantation, bei der die im Transplantat enthaltenen Lymphozyten den Körper des Empfängers angreifen. GvHD kann unterschiedlich stark ausgeprägt sein und zum Tod des Patienten führen. In der Regel kann sie mit Immunsuppressiva behandelt werden.

Charts/Inventory_March_09.gif). Weltweit stehen über 200 000 kryokonservierte, allogene Transplantate zur Verfügung, die über zentrale Nabelschnurblutstammzellspenderregister angefordert werden können. Die Zahl der mit allogenen Nabelschnurblutspenden transplantierten Patienten steigt weltweit kontinuierlich an. Im Jahre 2008 wurden in Deutschland erstmals mehr Erwachsene als Kinder transplantiert.

Vorteile und Nachteile

Nabelschnurblut ist wesentlich schneller verfügbar als Knochenmark – im Notfall können Transplantate innerhalb von zwei Werktagen bereitgestellt werden. Aufgrund der immunologischen Unreife der Zellen ist es besser verträglich, dabei aber ebenso sicher und effektiv (6, 7). Nabelschnurblut kann unter bestimmten Voraussetzungen auch dann mit sehr gutem Erfolg transplantiert werden, wenn es nicht einhundertprozentig zum Empfänger passen sollte, dies erweitert den Kreis der transplantationsfähigen Patienten erheblich (7). Weitere entscheidende Vorteile des Nabelschnurblutes sind die gefahrlose und ethisch unbedenkliche Gewinnung sowie die geringere Kontamination mit Krankheitserregern. Von Nachteil wäre die geringere Gesamtzellzahl (7, 8), wenn sie nicht durch den Einsatz von Doppeltransplantationen (das heißt: zeitgleiche Transplantation zweier passender Transplantate für einen Patienten) kompensiert werden könnte.

Eine allogene Stammzellbank benötigt bei circa 60 Millionen Einwohnern statistisch ein Inventar von 50 000 allogenen Präparaten, um für 96 % der Patienten

ein (nicht einhundertprozentig) passendes Transplantat anbieten zu können (9). Die Etablierung so großer allogener Stammzellbanken ist ohne Förderung nicht möglich. Eine Förderung ist wünschenswert, denn gerade die extrem schnelle Verfügbarkeit der Nabelschnurbluttransplantate ist für Patienten mit akuter Leukämie oft lebensrettend und die schnelle, allogene Stammzelltransplantation erhöht das Überleben gerade bei prognostisch sehr ungünstigen Risikokonstellationen deutlich (7, e30).

Nutzung in der regenerativen Medizin

Frisches (also zuvor nicht eingefrorenes) Nabelschnurblut ist eine vielversprechende Quelle nichthämatopoetischer Stammzellen. Es enthält unter anderem Endothelzellen, mesenchymale Stromazellen (MSC) und unrestringierte Stammzellen (USSC) (10–14). Nichthämatopoetische Stammzellen weisen im frischen Blut eine sehr niedrige Frequenz auf und sind nach Kryokonservierung/Auftauen nicht mehr ausreichend detektierbar (15), daher ist die Generierung klinisch relevanter Mengen nichthämatopoetischer Stammzellen nur aus frischem Material effizient möglich. USSC aus frischem Nabelschnurblut lassen sich in der Zellkultur auch unter GMP-Bedingungen sehr gut vermehren (GMP = „Good Manufacturing Practice“). USSC können theoretisch bis zu einer Zellzahl von 10¹⁵ amplifiziert und *in vitro* und *in vivo* in unterschiedliche Gewebe differenziert werden (knochenbildende Zellen, Knorpelzellen, endodermale und neuronale Zellen) (10–12, 15). Diese Zellen stellen realistische Perspektiven für die Geweberegeneration dar. Die Aussage „Mithilfe von Stammzellen wird heute sogar schon Organersatz entwickelt“ könnte so verstanden werden, dass bereits heute funktionsfähige Organe aus Stammzellen gezüchtet werden können. Man ist jedoch von einem autologen Einsatz als Standardtherapie sehr weit entfernt. Anhand von Beispielen soll kurz erläutert werden, welches Potenzial Stammzellen aus frischem Nabelschnurblut haben.

Herzinfarkt

Zellkultur- und Tierversuche zeigen, dass Stammzellen aus frischem Nabelschnurblut die Auswirkungen von Herzinfarkten mildern können. Sie wandern zum Infarktareal, verringern die Infarktgröße, verbessern die Herzfunktion und erhöhen die Haargefäßdichte. Nichthämatopoetische Nabelschnurblutstammzellen differenzieren *in vitro* in Herzmuskelzellen (16), dies wurde *in vivo* nicht beobachtet. Dass die Infarktgröße *in vivo* dennoch verringert wird, spricht für einen Wirkmechanismus über Zytokinausschüttung (17). Großtiermodelle werden zeigen, inwieweit die im Kleintierversuch erworbenen Daten reproduzierbar sind (18). Autologe Stammzellen aus Knochenmark werden heute in der Klinik bereits eingesetzt, um Folgeschäden von Herzinfarkten zu minimieren (15, 19). Hierbei werden ebenfalls Wirkmechanismen über Zytokinausschüttung diskutiert. Nabelschnurblut wurde beim Menschen bislang nicht zur Therapie von Herzinfarkten eingesetzt.

Herzklappenrekonstruktion

In seltenen Fällen benötigen Kinder mit angeborenen Herzklappenfehlern eine neue Herzklappe. Hierzu kann eine Spenderherzklappe vollständig von Zellen befreit und implantiert werden. Bisherige Untersuchungen über 5 Jahre zeigen, dass diese dezellularisierten Herzklappen in Kindern parallel mitwachsen (20, 21). Einige Arbeitsgruppen wollen diese Herzklappengerüste mit autologen Nabelschnurblutstammzellen, Endothelzellen (auch Endothelzellen aus Nabelschnurblut), Zellen aus Nabelschnurgefäßen oder MSC (aus Knochenmark oder Nabelschnurblut) besiedeln und erhoffen sich von diesem Verfahren eine weitere Verbesserung der klinischen Situation (22, 23). Aufgrund des extrem hohen organisatorischen und finanziellen Aufwandes wird es allerdings nur wenige Zentren geben, die sich darauf spezialisieren, diese Zellen aus frischem Nabelschnurblut zu generieren und arzneimittelkonform aufzuarbeiten.

Rekonstruktion einer Bronchie

Am revolutionären Beispiel der Rekonstruktion einer Bronchie durch die Implantation einer gespendeten und dezellularisierten Luftröhre wird deutlich, dass Zellen unterschiedlicher Herkunft (Epithelzellen der Luftröhre sowie Knorpelzellen des Knochenmarks) für eine Geweberekonstruktion benötigt werden (24).

Diabetes mellitus

Zwei Studien mit unterschiedlichen Therapieansätzen untersuchen derzeit den Einfluss von Nabelschnurblutstammzellen auf die Verbesserung der Funktion der Betazellen der Bauchspeicheldrüse. Im ersten Ansatz wird Kindern mit juvenilem Diabetes autologes Nabelschnurblut ohne Chemotherapie infundiert (25). Erste Ergebnisse zeigen, dass eine autologe Nabelschnurbluttransplantation ohne vorherige Chemotherapie keinen nachteiligen Effekt, aber auch keine signifikante Verbesserung der Situation zufolge hat. Alle Kinder sind weiterhin auf die Verabreichung von Insulin angewiesen. Im zweiten Ansatz wurden erwachsene, neu diagnostizierte Diabetes-mellitus-Patienten einer nichtmyeloablativen Chemotherapie unterzogen, nach der den Patienten Stammzellen aus autologem Knochenmark reinfundiert wurden (e1). Es wird stark kritisiert, dass die Probanden dem Risiko einer Chemotherapie ausgesetzt werden (e2). Einige Patienten waren zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung nicht mehr insulinabhängig, es ist jedoch unklar, ob es sich hierbei um einen vorübergehenden Effekt handelt. Abschließende Studienergebnisse stehen bei beiden Studien aus.

Neurologische Erkrankungen

Unter bestimmten Bedingungen sind Stammzellen aus frischem Nabelschnurblut in der Lage, in Neurone, Mikrogliazellen und Astrozyten zu differenzieren. Für neurologische Erkrankungen konnte in Tiermodellen gezeigt werden, dass durch die Behandlung mit frischem Nabelschnurblut Verbesserungen bei den Krankheitsverläufen von Schlaganfall, amyotropher Lateral-

TABELLE

Zusammenfassung der Tabelle 1 des European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Survey 2006 (e26)

Gesamtzahl der Stammzelltransplantate in Europa im Jahr 2006	25 050
Allogene Präparate	9 661
davon verwandtes und unverwandtes Knochenmark und PBSC	9 154
davon verwandte und unverwandte Nabelschnurblutpräparate	507
Autologe Präparate	15 389
davon Knochenmark allein	256
davon Knochenmark und PBSC	15 133
davon autologes Nabelschnurblut	0

sklerose (ALS), Parkinson, Alzheimer und Rückenmarksverletzungen auftraten. Es zeigte sich zudem eine verbesserte Knochenheilung (15).

Schlaganfall – Ratten wurden einer MCAO („middle cerebral artery occlusion“-)Prozedur unterzogen. Nach anschließender Infusion humanen Nabelschnurblutes wurden Verhaltenstests durchgeführt. Die Tiere mit Nabelschnurblut zeigten dosisabhängig signifikant bessere Reaktionen als die Kontrollgruppen ohne Nabelschnurblut (e3).

Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) – Die Verabreichung humanen Nabelschnurblutes zeigte im Mausmodell eine Verlangsamung des Krankheitsverlaufes von ALS und eine Verlängerung der Lebenszeit der Mäuse (e4).

Parkinson – Ähnliche Ergebnisse ergab das Parkinson-Modell der Maus. Die Kontrolltiere erhielten kein Nabelschnurblut, und erkrankten und starben signifikant früher als die mit Nabelschnurblut behandelten Tiere (e5).

Alzheimer – Im Alzheimermodell der Maus zeigte sich nach Gabe von humanem Nabelschnurblut ebenfalls eine Verlangsamung des Krankheitsverlaufes, eine Verlängerung der Lebensspanne und eine deutliche Reduktion der krankheitstypischen β -Amyloidplaques im Gehirn (e5, e6).

Rückenmarksverletzungen – Nabelschnurblutinfusion nach Rückenmarksverletzungen führte im Rattenmodell zur Verbesserung der Verhaltensmuster (e7).

Infantile Zerebralparese und andere Hirnschädigungen – Eine aktuelle Studie der Duke University (Durham, North Carolina) untersucht derzeit, inwieweit die Verabreichung von autologem Nabelschnurblut die Krankheitsverläufe bei Kindern mit infantiler Zerebralparese oder anderen Hirnschädigungen (zum Beispiel durch Sauerstoffmangel bei der Geburt) beeinflusst. Insgesamt vierzig Kinder sollen mit ihrem eigenen, zuvor eingelagerten Nabelschnurblut behandelt und ihre Entwicklung über zwei Jahre nachverfolgt werden. Erste Versuche zeigten vielversprechende Ergebnisse, aber es ist unklar, worauf die Fortschritte zurückzuführen sind. Die Wirksamkeit kann nur durch eine kontrollierte Studie nachgewiesen werden (Kurtzberg in [7]).

Reprogrammierte somatische Zellen

Reprogrammierte somatische Zellen, sogenannte iPS-Zellen (iPS = induzierte, pluripotente Stammzellen), bergen ein enormes Potenzial in der regenerativen Medizin, da sie einige Eigenschaften embryonaler Stammzellen aufweisen. iPS-Zellen können aus verschiedenen somatischen Ursprungszelllinien hergestellt werden, darunter auch Hautfibroblasten. Alle adulten Zelllinien eines ausgewachsenen Organismus haben eines gemeinsam: Die zellulären Systeme, insbesondere die mitochondriale DNA, sind vorgealtert. Mitochondrien gelten seit vielen Jahren als „Hauptverantwortliche“ für Zellalterung und Entstehung altersassoziierter Erkrankungen. Sehr sinnvoll erscheint es daher, zu versuchen, iPS-Zellen aus Nabelschnurblut zu generieren, da diese Zellen jung sind und keine Schäden akkumulieren konnten (1).

Kürzlich ist es zwei Arbeitsgruppen gelungen, unter Einsatz viraler Vektoren iPS-Zellen aus Nabelschnurblut zu generieren. Dies ist eine Möglichkeit, Zellen mit „embryonalem Stammzellcharakter“ (einschließlich der Bildung von Teratomen) auch aus Nabelschnurblut herzustellen (e31). Dieser Ansatz ist für Forschungszwecke und Arzneimittelscreening ideal geeignet, klinische Optionen bietet er jedoch noch nicht. Erst wenn es gelingen sollte, iPS-Zellen ohne virale Vektoren und Teratombildung zu generieren, kann man einen klinischen Einsatz unter Implementierung des Arzneimittelgesetzes überhaupt in Erwägung ziehen (e31).

Es bleibt demnach zusammenzufassen, dass:

- allogene, also gerade nicht für den Eigenbedarf bestimmte hämatopoetische Stammzellen aus Nabelschnurblut hervorragend geeignet sind, Erkrankungen des blutbildenden Systems zu therapieren
- MSC, USSC und Endothelzellen in für einen therapeutischen Einsatz notwendigen Mengen nur aus frischem, also zuvor nicht eingefrorenem Nabelschnurblut gewonnen werden können.

Ungeachtet dessen könnten Aussagen privater Anbieter dahingehend verstanden werden, dass ein autologer Einsatz in greifbarer Nähe sei.

Anbieter privater Nabelschnurblutbanken

Private Anbieter lagern Nabelschnurblut für den Eigenbedarf ein und verwahren es für einen bestimmten Zeitraum gegen eine Gebühr, die von den Eltern an die Firma zu entrichten ist. Es ist vorstellbar, dass Eltern diese Dienstleistung als eine Art „biologische Lebensversicherung“ für ihre Kinder betrachten könnten. Eine wissenschaftliche Begründung und eine Indikation zur Anwendung dieser Dienstleistung gibt es bislang nicht. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Kind eines Tages auf sein eigenes Nabelschnurblut angewiesen sein wird, ist extrem gering. Von weltweit geschätzten 2,5 Millionen eingelagerten autologen Spenden sind bislang maximal 100 transplantiert worden (hierunter auch allogene Transplantate für Geschwisterkinder), das Verhältnis von angewendeten zu eingelagerten Präparaten beträgt circa 1 : 25 000 (e8, e9). Die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation vertritt in diesem Zusammenhang die folgende

Auffassung (www.dag-kbt.de): „Mütter von gesunden Neugeborenen und ihre Familien sollen wissen, dass es nach dem heutigen Stand des Fachwissens kein Versäumnis darstellt, das Nabelschnurblut des Kindes nicht einzufrieren. Wer diese Maßnahme im individuellen Falle durchführen lassen will und sie selbst finanziert, sollte über ihren derzeit spekulativen Charakter sachlich korrekt aufgeklärt sein. [...] Es muss in jedem Fall sichergestellt werden, dass [...] schwangere Frauen und ihre Familien eine von kommerziellen Betreibern von Stammzellbanken unabhängige Aufklärung erhalten. Es ist nicht nur aus medizinischen Gründen, sondern schon im Sinne des Verbraucherschutzes erforderlich zu verhindern, dass Betreiber von Stammzellbanken durch Werbeinformationen unrealistische Erwartungen wecken, die Eltern in ungerechtfertigte Gewissenskonflikte bringen können.“ Die Einlagerung autologer Präparate wird auch von weiteren namhaften nationalen und internationalen medizinischen Organisationen entschieden abgelehnt (e10–e22).

Aussagen privater Anbieter ähneln einander. Sie sind für sich genommen meistens korrekt, erwecken im Gesamtkonzept jedoch den Eindruck, Nabelschnurblut sei ein unverzichtbares Allheilmittel, das schon in naher Zukunft in der regenerativen Medizin eingesetzt werden könne. Die wiederkehrende Aussage, Stammzellen würden seit Jahrzehnten eingesetzt, um Krebsleiden und Erkrankungen des Blutes zu therapieren, ist zweifellos korrekt, könnte beim Leser aber im Gesamtzusammenhang zu der Schlussfolgerung führen, dass auch das eigene Nabelschnurblut dieses Potenzial aufweist.

Autologe Transplantationen, auch autologe Nabelschnurbluttransplantationen, bergen die Gefahr der Rückübertragung, dies gilt insbesondere für Leukämien im Kindesalter, da sie teilweise genetisch bedingt sind (somatische Mutationen) (e23, e24). Bei autologen Transplantationen fehlt der GvL-Effekt (*Glossar*), der wesentlich zur Verhinderung von Rückfällen beiträgt. Dieser GvL-Effekt fehlt auch bei allogenen Transplantaten von eineiigen Zwillingen, deren Merkmale zu 100 % übereinstimmen. Das Fehlen des GvL-Effektes führt auch hier dazu, dass häufiger Rezidive auftreten (e25).

Eine Broschüre zur Einlagerung von Nabelschnurblut für den Eigenbedarf führt an, dass 2006 in Europa mehr als 25 000 „Stammzelltransplantationen“ durchgeführt wurden. Die Zahl ist korrekt und könnte zum Beispiel aus dem EBMT Survey 2006 stammen, in dem allerdings keine autologe Nabelschnurbluttransplantation aufgelistet wurde (*Tabelle*).

Dieselbe Broschüre verweist auch auf die erste erfolgreiche Behandlung einer Leukämie mit autologem Nabelschnurblut. 2007 wurde eine autologe Nabelschnurbluttransplantation bei einem Kind mit Leukämie rezidiv im Zentralnervensystem durchgeführt (e27). Diese Transplantation war jedoch lediglich eine zusätzliche Maßnahme, um bei einer sehr seltenen Konstellation eventuelle, erneute Rezidive zu vermeiden.

Dem Internet und der Tagespresse zufolge reichen die Einsatzgebiete von Stammzellen aus Nabelschnurblut von Organersatz über Heilung des juvenilen Dia-

betes bis zum Züchten der dritten Zähne. Ein Statement auf der Internetseite www.nabelschnurblut-tv.de könnte so verstanden werden, dass Nabelschnurblut gegen sauerstoffmangelbedingten Hirnschaden und Sprachschwierigkeiten wirkt, Zitat: „[...] Dem Jungen konnte aufgrund der Weitsicht seiner Eltern geholfen werden. Sie hatten gleich nach der Geburt das Nabelschnurblut bei einer privaten Nabelschnurblutbank einlagern lassen. Schon fünf Tage nach der Transplantation sprach Dallas seine ersten Worte [...]“.

Seit einiger Zeit gibt es die Möglichkeit, für den Eigenbedarf eingelagertes Nabelschnurblut auch Patienten zur Verfügung zu stellen („Kombispender“). Dies bedeutet: Auf Wunsch könne das Nabelschnurblut in ein Register eingestellt werden, dabei bliebe das Blut Eigentum des Kindes. Erst wenn es benötigt würde, entschieden die Eltern (oder das volljährige Kind), ob das Blut freigegeben würde oder nicht. Dies erscheint auf den ersten Blick positiv, bedeutet aber folgendes:

- Der Eigentümer des Transplantates würde im Extremfall gezwungen, über Leben oder Tod eines Patienten zu entscheiden; oft wird erst in Ermangelung eines anderen Spenders auf Nabelschnurblut zurückgegriffen (e16).
- Die Entscheidung über die Freigabe des Präparates läge in der Hand eines Laien und nicht in der Hand des Arztes.
- Die Register böten Präparate an, deren Herausgabe sie nicht garantieren können – und zwar ohne jegliche medizinische Rechtfertigung.

Das Anbieten solcher Kombipräparate würde eine nichtmedizinisch begründete, unter Umständen lebensbedrohliche Verzögerung für den Patienten bedeuten.

Verständlicherweise sind diese Präparate für Spenderregister untragbar. Für ungerichtete Nabelschnurblutspenden gilt daher, dass Spender keinen Rechtsanspruch auf das Nabelschnurblut haben, und dass im sehr unwahrscheinlichen Bedarfsfall ein Zugriff unter gleichen Bedingungen erfolgen kann wie für alle anderen Patienten (e28, e29).

Empfehlungen für beratende Ärzte

Die folgenden Empfehlungen sollten beratende Ärzte an werdende Eltern geben (nach [e13]):

- Werdenden Eltern sollte geraten werden, ihr Nabelschnurblut zu spenden, wenn die Möglichkeit besteht. Sollte ein Kind ein Transplantat benötigen, ist es besser, auf Blut eines gesunden Fremdspenders zurückzugreifen.
- Sollten Eltern ein leukämiekrankes Kind haben, kann es sinnvoll sein, das Nabelschnurblut des erwarteten Kindes für das kranke Kind zu spenden.
- Werdende Eltern sollte man darüber aufklären, dass die Wahrscheinlichkeit, dass ihr Kind sein eigenes Nabelschnurblut benötigen wird, extrem gering ist.
- Eltern, die sich dennoch für eine Einlagerung für den Eigenbedarf entscheiden, sollten keinen Kredit/Ratenzahlung in Anspruch nehmen und sich genau über die in Betracht kommenden Firmen informieren.

KERNAUSSAGEN

- Allogene, hämatopoetische Stammzellen aus Nabelschnurblut sind bereits heute mit gutem Erfolg zur Therapie hämatopoetischer Erkrankungen einsetzbar.
- Autologe, hämatopoetische Stammzellen aus Nabelschnurblut sind für die Therapie hämatopoetischer Erkrankungen ungeeignet.
- Nur aus circa 30 % aller frischen (das heißt zuvor nicht kryokonservierten), allogenen Nabelschnurblutspenden können klinisch relevante Mengen nicht hämatopoetischer Stammzellen für den potenziellen Einsatz in der regenerativen Medizin angezüchtet werden.
- Es ist nicht möglich, aus kryokonservierten Nabelschnurblutspenden klinisch relevante Mengen nicht hämatopoetischer Stammzellen anzuzüchten.
- Es bleibt kritisch abzuwarten, ob die Einlagerung von Nabelschnurblut zum autologen Gebrauch eines Tages relevant sein wird.

Danksagung

Die Autorinnen danken den bei ihnen angeschlossenen Frauenkliniken und deren Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern, ohne die die José Carreras Stammzellbank nicht existieren könnte. Alle kooperierenden Kliniken sind unter www.stammzellbank.de aufgelistet. Besonderer Dank gilt auch den Mitarbeitern der José Carreras Stammzellbank und des Netcord-Office sowie José Carreras und der Deutschen José Carreras Stiftung e.V., ohne deren finanzielle Unterstützung die Erfolge in der Transplantation von Nabelschnurblut und die Etablierung der Stammzellbank nicht in diesem Umfang realisierbar gewesen wären. Die Autorinnen danken auch der Deutschen Forschungsgemeinschaft, die die Etablierung der Forschergruppe FOR 717 ermöglichte.

Interessenkonflikt

Prof. Kögler und Dr. Reimann sind Mitarbeiterinnen der José Carreras Stammzellbank Düsseldorf (öffentliche Nabelschnurblutbank am Universitätsklinikum Düsseldorf). Prof. Creutzig erklärt, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 4. 8. 2009, revidierte Fassung angenommen: 30. 9. 2009

LITERATUR

1. Yamanaka S: A fresh look at iPS cells. *Cell* 2009; 137: 13–7.
2. Hanna J, Markoulaki S, Schorderet P, Carey BW, Beard C, Wernig M, et al.: Direct reprogramming of terminally differentiated mature B lymphocytes to pluripotency. *Cell* 2008; 133: 250–64.
3. Johnson FL: Placental blood transplantation and autologous banking—caveat emptor. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; 19: 183–6.
4. Kogler G, Tutschek B, Körschgen L, Platz A, Bender H, Wernet P: Die José Carreras Stammzellbank Düsseldorf im NET CORD/EUROCORD-Verbund. *Gynäkologe* 2005; 38: 835–46.
5. Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerbach AD, Friedman HS, Douglas GW, Devergie A, et al.: Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med* 1989; 321: 1174–8.
6. Eapen M, Rubinstein P, Zhang MJ, Stevens C, Kurtzberg J, Scaradavou A, et al.: Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukaemia: a comparison study. *Lancet* 2007; 369: 1947–54.
7. Wagner JE, Laughlin M, Petz L: Seventh annual international umbilical cord blood transplantation symposium, Los Angeles, California, June 5–6, 2009. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009.

8. Verneris MR, Brunstein CG, Barker J, Macmillan ML, Defor T, McKenna DH, et al.: Relapse risk after umbilical cord blood transplantation: enhanced graft versus leukemia effect in recipients of two units. *Blood* 2009.
9. Querol S, Mufti GJ, Marsh SG, Pagliuca A, Little AM, Shaw BE, et al.: Cord blood stem cells for hematopoietic stem cell transplantation in the UK: how big should the bank be? *Haematologica* 2009; 94: 536–41.
10. Kogler G, Sensken S, Airey JA, Trapp T, Muschen M, Feldhahn N, et al.: A new human somatic stem cell from placental cord blood with intrinsic pluripotent differentiation potential. *J Exp Med* 2004; 200: 123–35.
11. Kogler G, Sensken S, Wernet P: Comparative generation and characterization of pluripotent unrestricted somatic stem cells with mesenchymal stem cells from human cord blood. *Exp Hematol* 2006; 34: 1589–95.
12. Sensken S, Waclawczyk S, Knaupp AS, Trapp T, Enczmann J, Wernet P, et al.: In vitro differentiation of human cord blood-derived unrestricted somatic stem cells towards an endodermal pathway. *Cytherapy* 2007; 9: 362–78.
13. Greschat S, Schira J, Kury P, Rosenbaum C, Souza Silva MA, Kogler G, et al.: Unrestricted somatic stem cells from human umbilical cord blood can be differentiated into neurons with a dopaminergic phenotype. *Stem Cells Dev* 2008; 17: 221–32.
14. Buchheiser A, Liedtke S, Looijenga LH, Kogler G: Cord blood for tissue regeneration. *J Cell Biochem* 2009.
15. Kogler G, Trapp T, Critser P, Yoder M: Future of cord blood for non oncology uses. *Bone Marrow Transplant* 2009; in press.
16. Nishiyama N, Miyoshi S, Hida N, Uyama T, Okamoto K, Ikegami Y, et al.: The significant cardiomyogenic potential of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in vitro. *Stem Cells* 2007; 25: 2017–24.
17. Korf-Klingebiel M, Kempf T, Sauer T, Brinkmann E, Fischer P, Meyer GP, et al.: Bone marrow cells are a rich source of growth factors and cytokines: implications for cell therapy trials after myocardial infarction. *Eur Heart J* 2008; 29: 2851–8.
18. Ghodsizad A, Niehaus M, Kogler G, Martin U, Wernet P, Bara C, et al.: Transplanted human cord blood-derived unrestricted somatic stem cells improve left-ventricular function and prevent left-ventricular dilation and scar formation after acute myocardial infarction. *Heart* 2009; 95: 27–35.
19. Schachinger V, Erbs S, Elsasser A, Haberbosch W, Hambrecht R, Holschermann H, et al.: Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 355: 1210–21.
20. Haverich A: Cardiac tissue engineering. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 34: 227–8.
21. Schmidt D, Mol A, Breyermann C, Achermann J, Odermatt B, Gossi M, et al.: Living autologous heart valves engineered from human prenatally harvested progenitors. *Circulation* 2006; 114(1Suppl): I125–31.
22. Siepe M, Akhyari P, Lichtenberg A, Schlensak C, Beyersdorf F: Stem cells used for cardiovascular tissue engineering. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 34: 242–7.
23. Sodian R, Lueders C, Kraemer L, Kuebler W, Shakibaei M, Reichart B, et al.: Tissue engineering of autologous human heart valves using cryopreserved vascular umbilical cord cells. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 2207–16.
24. Macchiarini P, Jungebluth P, Go T, Asnaghi MA, Rees LE, Cogan TA, et al.: Clinical transplantation of a tissue-engineered airway. *Lancet* 2008; 372: 2023–30.
25. Haller MJ, Viener HL, Wasserfall C, Brusko T, Atkinson MA, Schatz DA: Autologous umbilical cord blood infusion for type 1 diabetes. *Exp Hematol* 2008; 36: 710–5.

Anschrift für die Verfasserinnen

Prof. Dr. rer. nat. Gesine Kögler
 Dr. rer. medic. Verena Reimann
 Universitätsklinikum Düsseldorf
 Institut für Transplantationsdiagnostik und Zelltherapeutika
 José Carreras Stammzellbank, Geb. 14.88
 Moorenstraße 5
 40225 Düsseldorf
 E-Mail: koegler@itz.uni-duesseldorf.de
 E-Mail: reimann@itz.uni-duesseldorf.de

SUMMARY

Stem Cells Derived From Cord Blood in Transplantation and Regenerative Medicine

Background: Physicians of any specialty may be the first persons to whom prospective parents turn for information about the acquisition and storage of stem cells derived from cord blood. Stem cells can potentially be used to treat many diseases, yet they are not a panacea. This article provides an overview of their current and possible future applications.

Methods: Original papers were retrieved by a selective search of the literature, and the Internet sites and advertising brochures of private stem cell banks were also examined.

Results: Allogeneic hematopoietic stem cells derived from umbilical cord blood (obtained from healthy donors, rather than from the patient to be treated) have been in routine use worldwide for more than ten years in the treatment of hematopoietic diseases. Experiments in cell culture and in animal models suggest that these cells might be of therapeutic use in regenerative medicine, but also show that this potential can be realized only if the cells are not cryopreserved. There is as yet no routine clinical application of autologous hematopoietic stem cells from cord blood (self-donation of blood), even though cord blood has been stored in private banks for more than ten years.

Conclusions: Autologous stem cells from cord blood have poor prospects for use in regenerative medicine, because they have to be cryopreserved until use. Physicians should tell prospective parents that they have no reason to feel guilty if they choose not to store cord blood in a private bank.

Key words: stemcell therapy, blood products, adult stem cells, hematopoietic stem cells, allogeneic transplantation

Zitierweise: Dtsch Arztebl Int 2009; 106(50): 831–6
DOI: 10.3238/arztebl.2009.0831



Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:
www.aerzteblatt.de/lit5009

The English version of this article is available online:
www.aerzteblatt-international.de

eTabelle unter:
www.aerzteblatt.de/artikel09m831

Stammzellen aus Nabelschnurblut in der Transplantations- und regenerativen Medizin

Verena Reimann, Ursula Creutzig, Gesine Kögler

eLITERATUR

- e1. Voltarelli JC, Couri CE, Stracieri AB, Oliveira MC, Moraes DA, Pieroni F, et al.: Autologous hematopoietic stem cell transplantation for type 1 diabetes. *Ann NY Acad Sci* 2008; 1150: 220–9.
- e2. Gitelman SE, Haller MJ, Schatz D: Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 2009; 302: 624–5.
- e3. Vendrame M, Cassady J, Newcomb J, Butler T, Pennypacker KR, Zigova T, et al.: Infusion of human umbilical cord blood cells in a rat model of stroke dose-dependently rescues behavioral deficits and reduces infarct volume. *Stroke* 2004; 35: 2390–5.
- e4. Garbuzova-Davis S, Sanberg CD, Kuzmin-Nichols N, Willing AE, Gemma C, Bickford PC, et al.: Human umbilical cord blood treatment in a mouse model of ALS: optimization of cell dose. *PLoS One* 2008; 3: e2494.
- e5. Ende N, Chen R: Parkinson's disease mice and human umbilical cord blood. *J Med* 2002; 33: 173–80.
- e6. Nikolic WV, Hou H, Town T, Zhu Y, Giunta B, Sanberg CD, et al.: Peripherally administered human umbilical cord blood cells reduce parenchymal and vascular beta-amyloid deposits in Alzheimer mice. *Stem Cells Dev* 2008; 17: 423–39.
- e7. Saporita S, Kim JJ, Willing AE, Fu ES, Davis CD, Sanberg PR: Human umbilical cord blood stem cells infusion in spinal cord injury: engraftment and beneficial influence on behavior. *J Hematother Stem Cell Res* 2003; 12: 271–8.
- e8. Moldenhauer A, Salama A: Stellenwert der Nabelschnurblutspende. *CME Praktische Fortbildung: Gynäkologie, Geburtsmedizin und Gynäkologische Endokrinologie* 2008; 1/2007: 26–44.
- e9. Platz A: Allogene und autologe Stammzelltransplantation aus Nabelschnurblut: öffentliche versus private Nabelschnurblutbanken. *Geburtsh Frauenheilk* 2008; 68: 291–3.
- e10. American Academy of Pediatrics. Work Group on Cord Blood Banking: Cord blood banking for potential future transplantation: subject review. *Pediatrics* 1999; 104(1 Pt 1): 116–8.
- e11. ACOG committee opinion number 399, February 2008: umbilical cord blood banking. *Obstet Gynecol* 2008; 111(2 Pt 1): 475–7.
- e12. Armson BA: Umbilical cord blood banking: implications for perinatal care providers. *J Obstet Gynaecol Can* 2005; 27: 263–90.
- e13. Ballen KK, Barker JN, Stewart SK, Greene MF, Lane TA: Collection and preservation of cord blood for personal use. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14: 356–63.
- e14. Stellungnahme der DAG-KBT zur Einlagerung von Nabelschnur-Restblut zur eigenen Verwendung Kryokonservierung und Langzeitlagerung von Nabelschnurstammzellen bei Neugeborenen zur späteren Eigennutzung. DAG-KBT 2002.
- e15. Stellungnahme der Sektion Transplantation und Zelltherapie der DGTI (15. August 2005) zur Gewinnung und Langzeitlagerung von autologen und allogenen Stammzellpräparaten aus Nabelschnurblut: Indikationen und Grenzen. *Transfus Med Hemother* 2009; 32: 274–82.
- e16. Donner S, Winter A, Labude K: Stand der Forschung und der therapeutischen Anwendung von Nabelschnurblutstammzellen. *Deutscher Bundestag* 2009; Wissenschaftliche Dienste (WD 8 – 3000 172/08).
- e17. Edozien LC: NHS maternity units should not encourage commercial banking of umbilical cord blood. *BMJ* 2006; 333: 801–4.
- e18. Ethical aspects of umbilical cord blood banking. *European Group on Ethics in Science and New Technologies*. 2009.
- e19. Lubin BH, Shearer WT: Cord blood banking for potential future transplantation. *Pediatrics* 2007; 119: 165–70.
- e20. Commercial umbilical cord blood collection. *RCM Midwives* 2009; Guidance paper 1a(5).
- e21. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Umbilical cord blood banking. *London RCOG*. 2009; SAC opinion paper 2 (revised).
- e22. WMDA policy statement on the utility of autologous or family cord blood unit storage. *WMDA* 2009 .
- e23. Mullighan CG, Flotho C, Downing JR: Genomic assessment of pediatric acute leukemia. *Cancer J* 2005; 11: 268–82.
- e24. Mullighan CG: Genomic analysis of acute leukemia. *Int J Lab Hematol* 2009; 31: 384–97.
- e25. Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, Goldman JM, Kersey J, Kolb HJ, et al.: Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood* 1990; 75: 555–62.
- e26. Gratwohl A, Baldomero H, Frauendorfer K, Rocha V, Apperley J, Niederwieser D: The EBMT activity survey 2006 on hematopoietic stem cell transplantation: focus on the use of cord blood products. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41: 687–705.
- e27. Hayani A, Lampeter E, Viswanatha D, Morgan D, Salvi SN: First report of autologous cord blood transplantation in the treatment of a child with leukemia. *Pediatrics* 2007; 119: e296–e300.
- e28. Deutsche Standards für die nicht verwandte Blutstammzellspende. *ZKRD (Zentrales Knochenmarkspender-Register Deutschland)*. 2007.
- e29. Vilmar K, Bachmann KD, Kurth R: Richtlinien zur Transplantation von Stammzellen aus Nabelschnurblut (C B = Cord Blood). *Dtsch Arztebl* 1999; 96(19): A 1297–304.
- e30. Zander AR, Bacher U, Finke J: Allogeneic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia [Allogene Stammzelltransplantation bei der akuten myeloischen Leukämie]. *Dtsch Arztebl Int* 2008; 105(39): 663–9.
- e31. Haase A, Olmer R, Schwanke K, Wunderlich S, et al.: Generation of induced pluripotent stem cells from human cord blood. *Cell Stem Cell* 2009; 5: 434–41.

NETCORD-Mitglieder, Inventar und Transplantate im 1. Quartal (März) 2009

CB Bank	Eingelagert	Transplantiert	Kinder	Erwachsene
NETCORD/FACT akkreditiert				
Sydney + Melbourne	16 174	522	261	261
Barcelona	11 330	497	201	279
Düsseldorf	15 505	582	277	278
Durham	19 192	918		
France	6 632	926	288	638
Helsinki	2 939	23	12	11
Houston	7 009	136	56	80
Liege	2 067	123	50	73
London	10 576	251	130	121
Mailand	7 208	377	196	181
New York	46 144	2 906	1 802	1 104
Pavia	2 300	93	39	54
Summe	147 076	7 354	3 312	3 080
nicht bei NETCORD/FACT akkreditiert				
Athen	1 314	6	5	5
Bratislava	277	1	0	1
Brisbane	3 711	42	21	21
Firenze	1 102	64	31	33
Gauting	2 477	53	21	32
Gent	1 578	42		
Göteborg	686	1	1	
Leiden	3 642	80	35	45
Leuven	8 470	129	66	63
Louvain	1 900	97	35	62
Brüssel	1 335	28	9	19
Málaga	13 073	99	35	64
Mannheim	1 733	67	19	48
Mexico City	1 323	127	85	42
Padova	1 393	53	19	34
Pescara	413	5	2	2
Prag	2 947	22	10	12
Rom Lazio	1 258	52	27	25
Santiago de Compostela	4 997	49	27	21
Seoul	5 755	23	10	13
Tel Hashomer	1 463	18	10	8
Toyjo	5 555	914	230	684
Summe	66 402	1 972	698	1 234
TOTAL	213 478	9 326	4 010	4 314

Quelle: www.netcord.org/Archive/Charts/Inventory_March_09.gif

Stammzellen aus Nabel- schnurblut in der Transplan- tations- und regenerativen Medizin

Verena Reimann, Ursula Creutzig,
Gesine Kögler