

Verheißungsvolle Sackgassen für Patienten

Vorsicht: Ungeprüfte Stammzelltherapien

Unter ungeprüften Stammzelltherapien („unproven stem cell therapies“) werden kommerzielle medizinische Behandlungsangebote verstanden, die nicht im Rahmen von klinischen Studien auf ihre Sicherheit und Wirksamkeit geprüft wurden und die keine behördliche Zulassung oder Genehmigung besitzen. Allerdings ist je nach Beschaffenheit des Zellpräparates und dem Land, in dem die Behandlung erfolgt, eine solche Zulassung bzw. Genehmigung rechtlich für die Vermarktung nicht unbedingt notwendig. Häufig liegen keine näheren Informationen zu den verwendeten Zellen oder deren Derivaten, der Anwendungsmethode und der angestrebten Wirkungsweise vor. Trotzdem bieten weltweit mehrere hundert Kliniken, Praxen und sonstige Einrichtungen stammzellbasierte Produkte und Therapien für die Behandlung von oft unheilbaren Erkrankungen an.

Die Anbieter haben ihren Sitz in China und Mexiko, aber durchaus auch in den USA und in Mitteleuropa. Eine Studie aus dem Jahr 2016 hat mittels eines wissenschaftlichen Algorithmus weltweit 417 unabhängige Websites mit Angeboten für Stammzelltherapien ermittelt (Berger I. et al., 2016, Global Distribution of Businesses Marketing Stem Cell-Based Interventions, *Cell Stem Cell*, 19, 158-162). Neben 187 Angeboten in den USA waren auch 11 Angebote aus Deutschland zu verzeichnen. Oft wechselnde Websites ohne genaue Darstellung der Behandlungsmethode, vermeintliche Patientenempfehlungen und Behandlungsorte in nicht benannten Drittländern machen eine rechtliche Einordnung und Verfolgung für die zuständigen Behörden schwer. Allen gemein ist das Anpreisen des stammzeleigenen Regenerationspotenzials und die Ansprache von Menschen in oft verzweifelten Situationen.

Großer medizinischer Bedarf

Stammzellforscher und wissenschaftliche Organisationen sehen sich häufig mit Anfragen von Patienten und deren Angehörigen zu Therapiemöglichkeiten mit Stammzellen konfrontiert. Das Spektrum der Erkrankungen reicht von Multipler Sklerose, über Morbus Parkinson und Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) bis hin zu Diabetes mellitus. Patienten interessieren sich dabei auch für die Behandlung von seltenen Erkrankungen („rare diseases“) wie der Sichelzellanämie oder frühkindlichen Hirnschädigungen, beispielsweise der infantilen Zerebralparese. Hinter diesen Anfragen stehen meist tragische Krankengeschichten, die mit der Verzweiflung der Patienten und deren Angehörigen einhergehen. Es sind allerdings auch Anfragen zu verzeichnen, die auf „Verjüngung“ und kosmetische Therapien (beispielsweise Antifaltenbehandlungen) abzielen.

Nur in wenigen Fällen zugelassene Stammzelltherapien verfügbar

Allen ist gemeinsam, dass die Personen auf der Suche nach stammzellbasierten regenerativen Therapien sind. In den meisten Fällen lautet die Antwort von Stammzellforschern und wissenschaftlichen Organisationen, dass zwar international intensiv an neuartigen Therapien geforscht wird und erste klinische Studien durchgeführt werden, eine zugelassene Standardtherapie allerdings nicht zur Verfügung stehe. Ausnahmen bilden die Erkrankungen, bei denen durch Blutstammzellen (hämatopoetische Stammzellen) schwerwiegende Krankheiten wie beispielsweise Leukämien behandelt werden können. Auch für Unfallopfer mit großflächigen Verbrennungen oder mit Schädigungen der Hornhaut des Auges, wie sie durch Unfälle mit Chemikalien verursacht werden können, stehen mit der Expansion und Transplantation von Hautepidermis oder limbalen Stammzellen Anwendungen von stammzellbasierten Therapien in Spezialkliniken zur Verfügung.

Verschiedene Stammzelltypen im Angebot

Bei ungeprüften stammzellbasierten Behandlungen werden verschiedene Stammzelltypen und Derivate auf unterschiedliche Weise verabreicht:

- Angebote von embryonalen (ES-Zellen) oder induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS-Zellen) und daraus differenzierten Zellen sind nur vereinzelt zu beobachten, obwohl deren wissenschaftlich nachgewiesenes (Entwicklungs-)Potenzial (Pluripotenz) oft auf den Angebotsseiten zitiert wird, um die Möglichkeiten von Stammzellen plausibel zu machen.
- Therapieformen mit fötalen Zellen von abgetriebenen Föten waren und sind teilweise noch im Angebot. Auswirkungen nach einer Behandlung mit diesen Zellen sind aufgrund ihres Differenzierungspotenzials besonders gefährlich und können zu Tumorentwicklungen führen.
- Die meisten Angebote beziehen sich auf die Verabreichung von adulten Stammzellen. Entnahmeort ist oft der Beckenkamm des Patienten, es handelt sich somit also um eine autologe (körpereigene) Anwendung der Zellen. Die Stammzellen sind dabei wahrscheinlich körpereigene, sogenannte mesenchymale Stamm- oder Stromazellen („mesenchymal stem/stroma cells“, MSCs) und/oder hämatopoetische Stammzellen. Aber auch allogene (nicht vom Empfänger selbst stammende) Behandlungen auf Basis einer Zellspende zum Beispiel von Verwandten werden angeboten. Über die Aufbereitung, Eigenschaften und etwaige Zusätze des eigentlichen Zelltransplan-

Foto: Charité & BIH / Claudia Schaar

Herzmuskelzellen aus iPSCs mit Troponin T (gelb) und Zellkernen (blau)

tates werden wenige Informationen geliefert. Hier wird unbestimmt von „Aufreinigung“, „Konzentration“ oder dem „Zusatz weiterer regenerationsfördernder Stoffe“ gesprochen.

Auch die Art und der Ort der Applikation können Gefahrenquellen für Patienten darstellen. Häufig wird das Zelltransplantat in das erkrankte Organ oder seine Nähe appliziert. Es werden auch intrakardiale, intrathekale und perineurale Verabreichungen (Injektionen ins Herz, in den Liquorraum des Zentralen Nervensystems und in das Gewebe um Nervenzellen) beschrieben. Bei zwei Vorfällen in einer bis 2011 in Düsseldorf ansässigen Privatklinik sind durch Komplikationen während der intrathekalen Verabreichungen Patienten schwer verletzt worden. Preise für die Behandlungen werden auf den öffentlich zugänglichen Angebotsseiten selten genannt. Aus bekannten Fällen lässt sich schließen, dass für Behandlungen Preise im Bereich von einigen tausend bis einigen zehntausend Euro (ca. 3.000 bis 30.000 Euro) je nach Anbieter und durchgeführter Therapie verlangt werden.

Die Schwierigkeiten der zuständigen Überwachungsbehörden, gegen diese Behandlungsangebote vorzugehen, deren therapeutischer Erfolg wissenschaftlich nicht gesichert oder wahrscheinlich ist, liegen teilweise an den Eigenschaften der Zellpräparate, die angewendet werden sollen. Bei den autologen Stammzell- oder Zellpräparaten, die direkt im gleichen Behandlungsraum und an demselben -termin („point of care“) verwendet werden und die nach der Behandlung die gleichen biologischen Funktionen ausüben sollen wie ursprünglich im Körper („homologous use“), bedarf es international oftmals keiner gesonderten Genehmigung für das Verfahren.

Typische Muster bei den Angeboten ungeprüfter Stammzelltherapien

Stammzellen sind nicht immer direkt an regenerativen Prozessen im Körper beteiligt. Sie können am Ort der Erkrankung beispielsweise durch die Vermittlung von Wachstumsfaktoren sogenannte immunmodulatorische Effekte ausüben und so die selbstheilenden Kräfte des Körpers aktivieren. Bei einer Reihe von Anwendungen der MSCs wird diese Wirkweise wissenschaftlich diskutiert und auch in einer Vielzahl von klinischen Studien überprüft. Auch sezernierte Faktoren von MSCs, beispielsweise in extrazellulären Vesikeln, werden als Mechanismus für beobachtete positive Effekte angeführt. Diese von Forschern ins Feld geführten Argumente, die wissenschaftlich belegt sind, liefern allerdings auch Anbietern ungeprüfter Therapien eine Argumentationslinie, die wissenschaftlich schwer zu widerlegen ist. Es kommt hinzu, dass in den Angeboten an Patienten, die meist öffentlich auf webbasierten Plattformen beschrieben werden, die Verbindung zwischen Informationen zu Stammzellen und ihren bestätigten Eigenschaften und den angebotenen Behandlungen nur indirekt hergestellt wird. Wissenschaftlich erwiesene Tatsachen werden korrekt in einem Text dargestellt und die durchzuführende Behandlung dann in unabhängigen Texten auf der gleichen Webseite angeboten. Für den Patienten entsteht dadurch der Eindruck, dass der Erfolg der Behandlung wissenschaftlich erwiesen ist, ohne dass der Anbieter dies ausdrücklich formuliert. Es wird auch meist der Eindruck erweckt, dass eine Behandlung mit dem angebotenen Stammzellpräparat gegen eine Vielzahl von unterschiedlichen Erkrankungen angewendet werden kann. Wissenschaftlich ist allerdings schwer nachzuvollziehen, wie eine Art von Stammzellpräparat so unterschiedliche Erkrankungen wie Autismus, Zystische Fibrose oder Diabetes heilen soll.

Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung (MPI-HLR)

Das Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung in Bad Nauheim erforscht die Entwicklung der Organe des Herz-Kreislaufsystems und der Lunge im Embryo sowie die molekularen und zellulären Mechanismen bei der Entstehung von Herz-Kreislauferkrankungen. Von besonderem Interesse sind die hierbei ablaufenden Umbauprozesse, das sogenannte Remodeling. So suchen die Wissenschaftler am Institut nach Wegen, die Reparatur und Regeneration geschädigter Organe auch im Rahmen des Remodelings in die Wege zu leiten

bzw. zu optimieren. Das Institut kooperiert eng mit benachbarten Universitäten in Frankfurt, Gießen und Marburg und ist mittlerweile essenzieller Bestandteil zahlreicher Exzellenzinitiativen und zweier Gesundheitsforschungszentren.

**Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung
W.G. Kerckhoff-Institut**
Ludwigstr. 43
61231 Bad Nauheim
www.mpi-hlr.de



Durch die Angabe der Herkunft des leitenden Mediziners aus oder des Standorts der Klinik in einem Land mit strengen Regularien (z.B. in Mitteleuropa) wird der Eindruck eines hohen medizinischen Standards bei den Patienten erweckt. Die eigentliche Behandlung wird jedoch oftmals in Ländern mit weniger hohen Standards durchgeführt. Analog spricht man inzwischen vom „Stammzelltourismus“.

Hoffnung für Patienten?

Was bedeuten ungeprüfte Therapien für die betroffenen Patienten? Aussagen von einzelnen Patienten und Umfragen unter den Behandelten fallen meist positiv aus, wobei oft auch von Placebo-Effekten ausgegangen werden kann. Eine Person, die auf Heilung hofft und dafür eine hohe Geldsumme zuzüglich Reise- und Unterbringungskosten aufgewendet hat, wird die Behandlung oft vorerst positiv beurteilen und sich subjektiv auch besser fühlen.

In einigen Fällen kann eine ungeprüfte Therapie jedoch leidvolle und verschlimmernde Konsequenzen bis hin zum Tod von Patienten nach sich ziehen. Offizielle Zahlen sind in diesem Graubereich nicht veröffentlicht, jedoch können diese Rückschlüsse aus den wenigen veröffentlichten Ergebnissen gezogen werden. Die Schließung des XCell-Centers in Köln und Düsseldorf erfolgte nach dem Tod eines zweijährigen Jungen aus Italien aufgrund von Komplikationen nach der Injektion von Stammzellpräparaten in das Gehirn des Patienten. Auch in jüngster Zeit führten ungeprüfte Behandlungen zu schwerwiegenden Konsequenzen für die betroffenen Patienten. Beispielsweise führten die Behandlungen mit Stammzellen bei Makuladegeneration in einer Klinik in Florida zur dauerhaften Erblindung von drei Patientinnen.

Rechtliche Einordnung der ungeprüften Therapien mit Stammzellen

Für die Therapie mit Stammzellen gelten rechtlich die allgemeinen Rahmenbedingungen für Therapeutika, die keine klinische Studie durchlaufen haben. In Deutschland, wie auch in der gesamten Europäischen Union, sind Therapeutika auf der Grundlage von adulten, körpereigenen (autologer) Stammzellen in der Regel als Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP) zu qualifizieren und unterliegen somit der Verordnung EG Nr. 1394/2007 (ATMP-Verordnung). In der Systematik der Verordnung handelt es sich bei den meisten derartigen Produkten um somatische Zelltherapeutika. Seit 2013 unterliegen alle ATMPs – nach einer bis Ende 2012 dauernden Übergangsphase – einem zentralen Zulassungsverfahren, das durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) koordiniert wird und unter anderem eine klinische Prüfung voraussetzt.

Ausgenommen von der zentralen Zulassung sind Härtefälle des sogenannten Compassionate Use (§ 21 Abs. 2 Nr. 6 AMG). Gemeint ist damit eine kostenlose Abgabe (noch) nicht zugelassener Medikamente (auch ATMPs) an schwer erkrankte Menschen. Die zweite Ausnahme ist die sogenannte Krankenhausausnahme („hospital exemption“) (Art. 28 Abs. 2 der ATMP-Verordnung, in deutsches Recht umgesetzt durch § 4b AMG). Danach dürfen ATMPs ausnahmsweise ohne eine zentrale Zulassung bzw. Genehmigung an andere abgegeben werden, wenn das Therapeutikum 1. als individuelle Zubereitung für einen einzelnen Patienten ärztlich verschrieben, 2. nach spezifischen Qualitätsnormen nicht routinemäßig hergestellt und 3. in einer spezialisierten Einrichtung der Krankenversorgung unter der fachlichen Verantwortung eines Arztes angewendet wird (§ 4b Abs. 1 S. 1 AMG).

Mit Bezug auf ungeprüfte Therapien sind es die gesetzlichen Regelungen zur erlaubnisfreien Herstellung von Arzneimitteln durch Ärzte sowie insbesondere die ärztliche Therapiefreiheit (also klinische Anwendung) bei Herstellung und Anwendung unter persönlicher Verantwortung, die hier einen Graubereich eröffnen. Vorschriften setzen den Anbietern autologer Stammzellbehandlungen in Deutschland einen gewissen ordnungsrechtlichen Rahmen. Die Möglichkeiten für Anwender ungeprüfter Stammzelltherapien sind in Deutschland daher aus ordnungsrechtlicher Perspektive relativ eng begrenzt.

Schon in anderen Mitgliedsstaaten der EU sehen die Handlungsspielräume, je nach der örtlichen Rechtslage, allerdings ganz anders aus. Das gilt umso mehr für Anbieter, deren Standort außerhalb der EU liegt.

Mit umsichtiger Kommunikation gegensteuern

Zusammenfassend lässt sich konstatieren, dass das Phänomen des weltweiten Stammzelltourismus und der ungeprüften Therapieangebote angesichts der Vielzahl betroffener Rechtsfragen und der höchst heterogenen Regelungen regulatorisch kaum in den Griff zu bekommen ist. Vielmehr wird es in Zukunft darum gehen, transparent und umfassend über die in den nächsten Jahren zu

erwartenden wissenschaftlich belegten „proven therapies“ zu kommunizieren und sie von den wissenschaftlich nicht belegten „unproven therapies“ abzusetzen. Ziel muss es weiterhin sein, Patienten und Angehörigen Material an die Hand zu geben, welches es ihnen erlaubt, Therapieangebote bezüglich der Seriosität der Anbieter und der Erfolgswahrscheinlichkeit des Therapieansatzes zu bewerten. Hierbei kommt nationalen wie internationalen Fachgesellschaften eine zentrale Verantwortung zu. Allerdings ist realistischerweise zuzugestehen, dass einem solchen Ansatz enge Grenzen gesetzt sind. Zunächst einmal ist die mediale Reichweite medizinischer Fachgesellschaften und ihrer Stellungnahmen oft begrenzt und beschränkt sich auf Fachleute. Schon Hausärzte, die als medizinische Primärversorger oft die ersten Ansprechpartner für Patienten sind, die über eine Stammzelltherapie nachdenken, sind in vielen Fällen über die aktuellen

therapeutischen Optionen mit Stammzellen und die Empfehlungen der Fachgesellschaften ungenügend informiert. Ein sehr guter und ständiger Austausch zwischen Patientenverbänden, Fachgesellschaften und der Hausärzteschaft hat daher im Sinne des Patientenschutzes höchste Priorität.

Doch auch die beste Aufklärung wird nicht verhindern können, dass Anbieter von ungeprüften Stammzelltherapien weiterhin ein gutes Geschäft mit den Hoffnungen der Patienten machen werden. Die Zahl der Kliniken, die stammzellbasierte Therapien für die verschiedensten Indikationen offerieren, ist in den letzten Jahren weiter gestiegen. Allein in Australien, wo das Phänomen des Stammzelltourismus ausführlich beforscht wurde, haben zwischen 2011 und 2014 mehr als 40 Kliniken ungeprüfte Stammzelltherapien in ihr Angebot aufgenommen bzw. bieten solche ausschließlich an.

Wichtig ist, dass die wissenschaftliche Gemeinschaft sich darauf einstellt, dass besonders Patienten mit wenigen bis gar keinen schulmedizinischen Alternativen immer häufiger gewillt sind, mit eigenen Mitteln „alternative“ Methoden auszuprobieren und Dank des Internets auch schnell an solche Angebote gelangen. Gegensteuern kann man nur mit einer umsichtigen Kommunikation von Forschungsergebnissen und Informationsangeboten, die eine wohlinformierte Entscheidung des Patienten ermöglichen.

Text: Daniel Besser, Ira Herrmann, Martin Heyer

Dieser Artikel ist ein Auszug aus dem Themenband der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften (BBAW): „Stammzellforschung. Aktuelle wissenschaftliche und gesellschaftliche Entwicklungen“, Kapitel 6. „Ungeprüfte Stammzellangebote“. Link: <https://www.nomos-elibrary.de/10.5771/9783845287720>

Foto: Alexander Ratis, Fotolia

Heidelberg Institute for Stem Cell Technology and Experimental Medicine

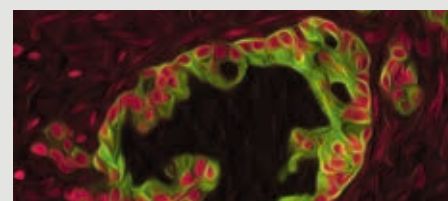


HI-STEM
HEIDELBERG INSTITUTE
FOR STEM CELL TECHNOLOGY
AND EXPERIMENTAL MEDICINE

Die HI-STEM gGmbH ist eine gemeinnützige öffentlich-private Partnerschaft des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) und der Dietmar Hopp Stiftung. Angesiedelt am DKFZ in Heidelberg, betreibt das HI-STEM innovative Forschung an Stammzellen mit der Zielsetzung, die Ergebnisse in neue klinische Anwendungen zu überführen. Diese beinhalten die Entwicklung neuartiger Diagnose-Verfahren und Strategien, um Tumorstammzellen in Blutkrebs und soliden Tumoren sowie Metastasen zu verfolgen und gezielt zu bekämpfen.

Prof. Dr. Andreas Trumpp und fünf Nachwuchsgruppenleiter führen ein internationales Team von mehr als fünfzig Wissenschaftlern. Die HI-STEM-Forschungsgruppen:

- Hematopoetische und leukämische Stammzellen (A. Trumpp)
- Stammzellen an der Schnittstelle von Hematopoese, Immunsystem und Krebs (S. Haas & A. Trumpp)
- Experimentelle Hämatologie (M. Milsom)
- Stress-induzierte Aktivierung von HSCs (M. Essers)
- Krebs-Stammzellen und Metastasierung (M. Sprick & A. Trumpp)
- Metastatische Nischen (T. Oskarsson)



HI-STEM gGmbH
im Deutschen Krebsforschungszentrum DKFZ
Im Neuenheimer Feld 280 · 69120 Heidelberg
www.hi-stem.de

Extend functionality of your primary hepatocytes to 4 weeks

Our Cellartis® Power™ Primary HEP Medium changes the game for drug metabolism and disease modeling studies

- **Extended culture time**—Maintain CYP activities, albumin secretion, and CYP induction capabilities of human primary hepatocytes up to 4 weeks
- **Flexible format**—delivered frozen; possible to aliquot and refreeze
- **Convenient workflow**—follow a weekend-free feeding schedule and eliminate complicated overlays or sandwich culture

that's
GOOD
science!

Visit www.takarabio.com/power



Clontech **TakaRa** cellartis
www.takarabio.com