

diabetesDE Bundesgeschäftsstelle • Reinhardtstraße 14 • 10117 Berlin

Bezirksregierung Köln
Abteilung 02, Dezernat 24
Zeughausstr. 2-10

50667 Köln

**Sprecherin des Kompetenznetzes
Diabetes mellitus:**

Prof. Dr. Anette-Gabriele Ziegler

Forschergruppe Diabetes
der Technische Universität München (TUM)
Kölner Platz 1
80804 München
E-Mail: kompetenznetz-diabetes@lrz.uni-muenchen.de

Präsident der DDG

Prof. Dr. med. Thomas Danne

Kinderkrankenhaus auf der Bult
Diabetes-Zentrum
Janusz-Korczak-Allee 12
30173 Hannover
Tel.: 0511 / 81153330
Fax: 0511 / 81153334
Email: danne@hka.de
Internet www.ddg.info

Betreff: XCell-Centers für regenerative Medizin

Berlin , 11.5.2010

Sehr geehrte Damen und Herren,

im Namen der Deutschen Diabetes Gesellschaft und des durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderten Kompetenznetzes Diabetes mellitus wenden wir uns bezüglich des XCell-Centers, einer private Klinik für regenerative Medizin, an Sie.

Das XCell-Center hat offenbar eine offizielle Genehmigung von der Bezirksregierung Köln für die Entnahme von Knochenmark und eine Freigabe des Stammzellpräparates zur autologen Anwendung. Neben den Therapien von mannigfaltigen anderen Erkrankungen bewirbt das XCell-Center weltweit vor allem die Behandlung von Typ-1- und Typ-2-Diabetes, ebenso wie die Behandlung von diabetischen Folgeerkrankungen. Die Kosten für die Behandlung richten sich nach der vom XCell-Center individuell festgelegten Anwendungsmethode, betragen bis zu 10.500 Euro und werden von den Krankenkassen nicht übernommen.

Diabetes mellitus ist eine sehr heterogene Erkrankung. Der Einsatz von Stammzellen zur Gewinnung von Insulin produzierenden Betazellen ist ein viel versprechendes Gebiet der Diabetesforschung. Allerdings konnte unter Verwendung verschiedenster experimenteller Ansätze bisher nicht reproduzierbar nachgewiesen werden, dass Stammzellen tatsächlich zu Betazellen werden oder die Regeneration von Betazellen unterstützen können. Ein Anfang 2010 veröffentlichter Bericht über eine Studie in Spanien berichtet die Anwendung einer sehr vergleichbaren Methode, wie sie das XCell-Center beschreibt. Die Studie wurde nach drei behandelten Patienten abgebrochen, da durch die autologe Transplantation von Knochenmarkszellen keinerlei relevanten Effekte auf die Betazellfunktion bei Patienten mit Typ-1-Diabetes nachweisbar waren.

Nach unserem Verständnis gibt es derzeit keinerlei Evidenz, dass Patienten von einer Therapie profitieren. Im Gegenteil ist die Therapie potentiell mit Nebenwirkungen verbunden. Wir möchten Sie deshalb bitten, darzulegen, wie es zu der Zulassung des Therapieverfahrens der Privatklinik kommen konnte. Wir möchten gleichzeitig unsere ausdrücklichen Bedenken über die Zulassung einer solchen unkontrollierten Therapie in Deutschland äußern. Derartige Therapieansätze sollten unserer Meinung nach derzeit nur im Rahmen von wissenschaftlichen, kontrollierten Studien getestet werden, um deren Evidenz zu evaluieren.

Eine wissenschaftliche Darstellung über den heutigen Kenntnisstand von Stammzelltherapien zur Behandlung von Diabetes mellitus senden wir Ihnen anbei.

Mit freundlichen Grüßen,



Prof. Dr. med. Anette-Gabriele Ziegler
Sprecherin des Kompetenznetzes Diabetes mellitus
Vorstandsmitglied der Deutschen Diabetes Gesellschaft



Prof. Dr. med. Thomas Danne
Präsident der Deutschen Diabetes Gesellschaft
Vorstandsvorsitzender von diabetesDE

Wissenschaftliche Darstellung zur Behandlung von Diabetes mellitus mit autologen, adulten Stammzellen durch das XCell-Center (Düsseldorf und Köln)

Beim Diabetes mellitus werden die Insulin produzierenden Betazellen entweder vom körpereigenen Immunsystem zerstört oder die Betazellen können den Bedarf an Insulin nicht ausreichend decken. Transplantationen des gesamten Pankreas oder von isolierten Betazellen haben nachgewiesen, dass durch die Erneuerung von Betazellen die Diabetesbehandlung bis hin zu einer Unabhängigkeit von Insulininjektionen generell möglich ist (1). Folglich ist die Gewinnung von neuen Betazellen zusätzlich zum Erhalt der eigenen Betazellmasse eine viel versprechende Heilungschance für Diabetes mellitus.

Derzeit werden zur Gewinnung von neuen Betazellen drei verschiedene Forschungsansätze verfolgt: 1. die Generierung mittels gesteuerter Differenzierung aus embryonalen, adulten oder induzierbar pluripotenten (zu jedem Zelltyp eines Organismus differenzierbaren) Stammzellen, 2. durch einen Prozess, der Reprogrammierung genannt wird und die Umwandlung von anderen, bereits ausdifferenzierten Zellen zu Betazellen umfasst oder 3. durch eine Beschleunigung der Vermehrung (Replikation, Proliferation) von bereits vorhandenen Betazellen im Zellkulturlaboratorium oder direkt im Körper des Patienten durch Behandlung mit Hormonen und Wachstumsfaktoren (2). Dabei ist eine Verbesserung des Glukosestoffwechsels das generelle Ziel einer Stammzellbehandlung bei Diabetes mellitus. Folglich könnten Stammzellen außerhalb des Körpers zu Betazellen gemacht und anschließend in Patienten gespritzt werden. Alternativ könnten direkt Stammzellen in Patienten gespritzt werden, die sich im Körper entweder selbst zu Betazellen entwickeln oder die noch vorhandenen, körpereigenen Betazellen beim Wachstum unterstützen. Es gibt fortlaufend Fortschritte für jeden dieser Forschungsansätze, allerdings ist im Moment keine dieser Methoden im Menschen erfolgreich anwendbar. Bei Mäusen ist es gelungen, embryonale Stammzellen zu entnehmen, diese zu Betazellen zu entwickeln und mit diesen diabetische Mäuse zu behandeln (3). Erste Ergebnisse weisen darauf hin, dass dieser Ansatz zu einer Verringerung der Blutglukosespiegel führen kann. Mit diesem Erfolg ist diese Behandlungsform der momentan viel versprechendste Ansatz der Stammzelltherapie bei Diabetes mellitus. Bevor solch eine Therapie aber im Menschen anwendbar sein wird, ist eine große Anzahl an Studien zur Validierung und Prüfung der Sicherheit dieser Methode notwendig. Dies wird weitere Jahre andauern und es besteht die Möglichkeit, dass sich dieser Ansatz als doch nicht anwendbar herausstellt. Zusätzlich laufen Untersuchungen mit aus dem Knochenmark gewinnbaren, hematopoetischen und mesenchymalen Stammzellen. Obwohl es auch auf diesem Gebiet bereits umfangreiche Berichte gibt, konnte bisher nicht reproduzierbar nachgewiesen werden, dass diese Zellen tatsächlich zu Betazellen werden können. Auch Nabelschnurblut enthält hematopoetische Vorläufer- beziehungsweise Stammzellen. In klinischen Studien werden Kinder mit neu entdecktem Typ-1-Diabetes mit autologem Nabelschnurblut behandelt, um dadurch die Betazellrestfunktion zu erhalten (4). Auch dieser Ansatz ist chancenreich, aber ebenfalls noch nicht experimentell gesichert und momentan nur als kontrollierte Studie sinnvoll anwendbar. Daher

sehen wir nach heutigem Kenntnisstand einer weiteren Dekade mit Studien entgegen, bevor tatsächlich Stammzelltherapien zur regulären Behandlung von Diabetes mellitus im Menschen anwendbar werden könnten.

Für jegliche Stammzell-basierten Behandlungsansätze der Autoimmunerkrankung Typ-1-Diabetes muss neben der Verfügbarkeit von neuen Betazellen unabdingbar zusätzlich die Autoimmunreaktion gegen Insulin produzierende Zellen kontrolliert werden. Dies ist notwendig, da das Immunsystem, das bereits die patienteneigenen Betazellen zerstört hat, weiterhin vorhanden ist und die neuen Zellen sofort attackiert und ebenfalls zerstören wird. Daher müssen neue Betazellen entweder so ausgestattet sein, dass sie vom Immunsystem nicht erkannt werden, oder die Autoimmunreaktion gegen Insulin produzierende Zellen muss eingedämmt beziehungsweise unterbunden werden.

Das XCell-Center mit Standorten in Düsseldorf und Köln ist eine private Klinik für regenerative Medizin, in dem Stammzellen therapeutisch eingesetzt und wissenschaftlich untersucht werden (<http://www.xcell-center.de>). Nach eigenen Angaben ist es die weltweit erste private Institution mit offizieller Genehmigung (durch die Bezirksregierung Köln) für die Entnahme von Knochenmark und einer Freigabe des Stammzellpräparates zur autologen Anwendung. Neben diversen anderen Erkrankungen (Schlaganfall, neurologische Erkrankungen und Rückenmarkverletzungen, Multiple Sklerose, Amyotrophe laterale Sklerose, Parkinson, Alzheimer, Arthritis, Herzerkrankungen, Augenerkrankungen, Neuropathien und Inkontinenz) wird vor allem die Behandlung von Diabetes mellitus „Typ 1 und 2 ebenso wie die Folgeerkrankungen“ beworben. Dabei soll durch eine innovative Stammzellentherapie mit autologen Stammzellen aus dem Knochenmark „Typ-1- und Typ-2-Diabetes an der Basis durch Reduzierung der Überzuckerung und folglich der (...) Konsequenzen“ (gemeint sind Folgeerkrankungen) bekämpft werden. Dazu entnehmen die Ärzte des XCell-Centers Knochenmark eines Patienten aus dem Hüftknochen und transplantieren es einige Tage später wieder in den Körper, wobei das Knochenmark zuvor in einem Laboratorium hinsichtlich der Menge und Qualität der Stammzellen kontrolliert wird. Das XCell-Center beschreibt, dass sich die transplantierten Zellen in verschiedene Arten von Zellen verwandeln können und in der Lage wären, beschädigte Zellen -wie etwa die pankreatischen Betazellen- zu regenerieren. Das Selbstheilungspotenzial des eigenen Körpers des Patienten soll genutzt werden, um die Regeneration oder Reparatur anzuregen. Da es sich um die Transplantation von körpereigenen Zellen handelt, bestehe keine Gefahr einer Immunreaktion. Die Kosten für die Behandlung richten sich nach der Anwendungsmethode, die vom XCell-Center aufgrund der Krankenakte und einer Blutanalyse des Patienten festgelegt wird, liegen zwischen 7.500 und 10.500 Euro und werden von den Krankenkassen nicht übernommen.

Das XCell-Center verwendet das patienteneigene Knochenmark mit der Absicht Diabetes mellitus zu behandeln. Auf der XCell-Center-Internetseite werden einige Statistiken zum Therapiebedarf des Diabetes und zu glykierten Hämoglobin A1c (HbA1c) Spiegel und Patientenberichte nach der Behandlung aufgeführt – es gibt keinerlei Hinweise auf wissenschaftliche Literatur, die diese

Behandlung rechtfertigt und als erfolgreich ausgezeichnet. Bei einer seriösen Prüfung von Therapieansätzen ist ein essentieller Punkt die Festlegung von überprüfbaren Effekten der Behandlung. Normalerweise werden solche Fragen im Rahmen von vielen klinischen Studien abgeklärt. Auch pharmazeutische Unternehmen müssen den Nutzen von neuen Medikamenten zuerst in klinischen Studien nachweisen, bevor für diese Geld verlangt werden darf.

Es ist bekannt, dass eine Knochenmarkstransplantation von einer anderen, gesunden Person das Immunsystem verändert (5). Aber bisher konnte keine Studie beweisen, dass sich in Folge neue Betazellen in Personen mit Diabetes mellitus bilden. In einer brasilianischen Studie wurden Personen mit neu entdecktem Typ-1-Diabetes mit ihren eigenen, aus dem Knochenmark stammenden Stammzellen behandelt (6) und der Glukosestoffwechsel der behandelten Patienten verbesserte sich nachfolgend wesentlich (7). An dieser Stelle wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die behandelten Personen gleichzeitig einer sehr starken immunsuppressiven Behandlung unterzogen wurden und die berichtete Verbesserung der Diabeteinstellung sehr wahrscheinlich alleine durch die Inaktivierung des Immunsystems und nicht durch die Stammzellen verursacht wird. Vielmehr ist der Nutzen der transplantierten Stammzellen in diesem Fall sogar primär die Bekämpfung von Infektionskrankheiten nach der Inaktivierung des Immunsystems. Eine Anfang 2010 veröffentlichte Publikation beschreibt die Anwendung einer der brasilianischen Studie sehr ähnlichen Methode in Spanien, allerdings verwendete diese Studie keine immunsuppressive Therapie (8). Sie wurde nach 3 (von 10 geplanten) Patienten abgebrochen, da durch die autologe Transplantation von Knochenmarkszellen direkt in das Pankreas keinerlei relevanten Effekte auf die Betazellfunktion bei Patienten mit Typ-1-Diabetes nachweisbar waren. Derzeit wird eine solche Therapie in Europa als eine nicht angemessene Behandlung von Typ-1-Diabetes angesehen.

Resümee:

Die Behandlung von Diabetes mellitus durch das XCell-Center ist sehr kritisch zu betrachten. Wie beschrieben, gibt es weder eine experimentelle Grundlage dafür, dass diese Behandlung mit adulten Stammzellen funktioniert, noch gibt es eine plausible Erklärung über die Mechanismen, über die eine solche Diabetestherapie funktionieren könnte. Darüber hinaus wäre eine gleichzeitige Behandlung essentiell, die das Überleben der transplantierten Stammzellen sicherstellt, da sonst ein Großteil der Zellen unmittelbar nach der Transplantation abstirbt. Folglich bietet das XCell-Center eine Behandlung von Diabetes mellitus zu beachtlichen Kosten für die Patienten an, ohne ausreichende Studien und Erkenntnisse nachzuweisen. Glücklicherweise sind Patienten meistens gut informiert und werden Skepsis zeigen; dennoch führt der Auftritt und die Vorgehensweise des XCell-Centers zur allgemeinen Verunsicherung von Personen mit Diabetes mellitus.

Literatur

- 1 Lakey JR, Mirbolooki M, Shapiro AM. Current status of clinical islet cell transplantation. *Methods Mol Biol*, 333:47-104, 2006
- 2 Borowiak M, Melton DA. How to make beta cells? *Curr Opin Cell Biol* 21(6):727-732, 2009
- 3 Lumelsky N, Blondel O, Laeng P, Velasco I, Ravin R, McKay R. Differentiation of embryonic stem cells to insulin-secreting structures similar to pancreatic islets. *Science* 292(5520):1389-1394, 2001
- 4 Haller MJ, Wasserfall CH, McGrail KM, Cintron M, Brusko TM, Wingard JR, Kelly SS, Shuster JJ, Atkinson MA, Schatz DA. Autologous umbilical cord blood transfusion in very young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 32(11):2041-2046, 2009
- 5 Domenick MA, Ildstad ST. Impact of bone marrow transplantation on type I diabetes. *World J Surg* 25:474-480, 2001
- 6 Voltarelli JC, Couri CE, Stracieri AB, Oliveira MC, Moraes DA, Pieroni F, Coutinho M, Malmegrim KC, Foss-Freitas MC, Simões BP, Foss MC, Squiers E, Burt RK. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 297(14):1568-1576, 2007
- 7 Couri CE, Voltarelli JC. Stem cell therapy for type 1 diabetes mellitus: a review of recent clinical trials. *Diabetol Metab Syndr* 1(1):19, 2009
- 8 Esmatjes E, Montaña X, Real MI, Blanco J, Conget I, Casamitjana R, Rovira M, Gomis R, Marin P. Regeneration of insulin production by autologous bone marrow blood autotransplantation in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 53(4):786-789, 2010