

Expertenbrief No 24 (ersetzt Expertenbrief 10) (überarbeitete Version, 8.6.2012)

Kommission Qualitätssicherung
Präsident Prof. Dr. Daniel Surbek

Nabelschnurblut-Stammzelleinlagerung: Aktuelle Empfehlungen

D. Surbek, S. Meyer-Monard, A. Tichelli, T. Bart, A. Wagner, W. Holzgreve, G. Bärlocher

Zusammenfassung

Transplantationen von allogenen hämatopoietischen Stammzellen aus Nabelschnurblut sind inzwischen dank der sehr guten Resultate klinische Routine geworden. Bei Kindern mit Leukämie oder genetischen Erkrankungen ist Nabelschnurblut bereits die am häufigsten verwendete Quelle von Stammzellen, häufiger als Knochenmark oder periphere Blutstammzellen. Bei Erwachsenen werden ebenfalls zunehmend Nabelschnurblut-Stammzellen verwendet, allerdings ist hier die begrenzte Zellzahl im Nabelschnurblut ein limitierender Faktor. Neue Strategien sind hier die gleichzeitige Transplantation von zwei Nabelschnurblutspenden (sog. „double-cords“), die vorgängige Stammzellvermehrung in Kultur (so. „ex-vivo-Expansion“), wie auch die direkte Applikation der Stammzellen ins Knochenmark des Patienten. In der Schweiz gibt es mehrere Frauenkliniken (Universitäts-Frauenkliniken Basel, Bern, Genf, Kantonsspitäler Liestal und Aarau, und Spitäler im Tessin), welche die Möglichkeit bieten, Nabelschnurblut zu spenden (anonyme Fremdspende). Die hämatopoietischen Stammzellen des Nabelschnurblutes werden in einer Nabelschnurblutbank eingelagert und stehen über das Stammzellspenderegister weltweit zur Verfügung.

Von Bedeutung sind auch gerichtete Nabelschnurblutspenden: Wenn ein Kind in einer Familie durch Leukämie oder einer mit Stammzelltransplantation heilbaren genetischen Erkrankung betroffen ist, sollte Nabelschnurblut bei der Geburt des nächsten Kindes entnommen und eingelagert werden; im Falle einer HLA-Identität ist dies ein ideales Stammzelltransplantat für sein Geschwister.

Die Verwendung autologer (eigener) Stammzelltransplantate aus Nabelschnurblut ist für hämatopoietische Indikationen oder in der regenerativen Medizin (Beispiele Diabetes Typ I, neurologische Erkrankungen wie Cerebralparese, Herzinfarkt) aktuell in klinischer Prüfung. Es ist noch nicht absehbar, ob diese neuen Therapieformen erfolgreich sind und in die klinische Routine eingeführt werden können. Insbesondere die mesenchymalen Stammzellen haben hier ein grosses Potential. Diese sind zwar nur vereinzelt im Nabelschnurblut vorhanden, finden sich jedoch in grosser Zahl im Gewebe der Nabelschnur. Eine Entnahme und Einlagerung von Nabelschnurblut und evtl. Nabelschnurgewebe für den Eigengebrauch ist in jeder Geburtsklinik möglich, muss jedoch im Gegensatz zu der Fremdspende und der gerichteten Geschwisterspende von den Eltern selbst finanziert werden.

Einführung

Nabelschnurblut enthält eine hohe Zahl hämatopoietischer Stammzellen. Es kann nach der Geburt und nach Abnabelung aus der Restnabelschnur / der Plazenta ohne Risiko für Mutter und Neugeborenes gewonnen und eingelagert werden. Seit der Einführung der Stammzelltransplantationen aus Nabelschnurblut sind weit über 20'000 Transplantationen für eine Vielzahl an Indikationen (hauptsächlich Leukämien, aber auch genetische Erkrankungen wie Hämoglobinopathien, Speicherkrankheiten oder Immundefekte) durchgeführt worden. Die Überlebensraten sind vergleichbar mit denen nach Knochenmarkstransplantation, aber es gibt aufgrund der Unreife der Zellen im Nabelschnurblut weniger Abstossungsreaktionen (GvHD), sodass die Übereinstimmung des HLA-Typs zwischen Spender und Empfänger weniger gut sein muss.

Vorteile des Nabelschnurblutes sind die schnelle Verfügbarkeit eines HLA-typisierten Transplantates, die niedrige Infektionsgefahr, die weniger strikte Notwendigkeit einer HLA-Übereinstimmung und die niedrigere Graft-versus-Host-Erkrankungsrate aufgrund der relativen immunologischen Unreife der mit-transplantierten Leukozyten. Ausserdem weisen die Stammzellen aus Nabelschnurblut ein relativ hohes Proliferationspotential auf, so dass eine niedrigere Zellzahl von $1-2 \times 10^7$ nukleierter Zellen pro Kilogramm

Körpergewicht transplantiert werden muss als bei Stammzellen aus Knochenmark. Die Entnahme des Nabelschnurblutes ist für Mutter und Neugeborenes schmerzlos und ohne Risiko. Stammzellen aus Nabelschnurblut können vermutlich über Dekaden in Flüssigstickstoff gelagert werden, ohne ihr Potential zu verlieren.

Nachteile des Nabelschurblutes sind allfällige zum Geburtszeitpunkt noch unbekannt genetische Krankheiten, die begrenzte Menge Stammzellen im Nabelschnurblut (Voraussetzungen: Volumen minimal 120 ml, Zellzahl minimal 125×10^7 nukleäre Zellen). Diese Menge ist von verschiedenen geburtshilflichen Faktoren (Gestationsalter, Geburtsgewicht, Präeklampsie und Geburtsmodus) abhängig. Ebenfalls ist der Abnabelungszeitpunkt relevant: je früher abgenabelt wird, umso mehr Nabelschnurblut bleibt in Restnabelschnur / Plazenta und kann gewonnen werden. Aus ethischer Sicht ist es allerdings nicht zu vertreten, den üblichen Abnabelungszeitpunkt zugunsten einer grösseren Menge Nabelschnurblut zu verändern, da dies unter Umständen zu einer kindlichen Anämie führen kann.

Formen der Nabelschnurblutstammzellen-Einlagerung

Man unterscheidet grundsätzlich zwischen **allogenen und autologen Nabelschnurblut-Spenden**. In der Schweiz gibt es mehrere Kliniken, an denen **allogene Nabelschnurblutspenden (Fremdspenden)** möglich sind (siehe oben). Die Nabelschnurblut-Spenden werden in einer der beiden Nabelschnurblutbanken in Basel und Genf gelagert. Die Koordination der Nabelschnurblut-Fremdspenden ist in der Hand der Kommission Swisscord der Stiftung Blutstammzellen, welche aktuell auch den Grossteil der Finanzierung übernimmt. In der Schweiz wurden seit 1998 über 3600 HLA-typisierte Transplantate aus Nabelschnurblut eingelagert und registriert, von denen 65 bereits international verwendet wurden (knapp 2%, aktueller Stand). Die Entnahme und Verarbeitung des Nabelschnurblutes erfolgt gemäss internationalen Qualitätsstandards der NetCord-FACT (International Standards for Cord Blood Collection, Processing, Testing, Banking, Selection, and Release). Leider ist zur Zeit eine allogene Nabelschnurblut-Fremdspende aus finanziellen Gründen nicht in allen Geburtskliniken der Schweiz möglich, sondern ausschliesslich in den weiter oben erwähnten Kliniken.

Zusätzlich zu der unverwandten (anonymen) Spende wird die **allogene Geschwisterspende** angeboten. Diese Form der Stammzelltransplantation kommt in Betracht, wenn in der Familie des Neugeborenen bereits ein Familienmitglied von einer Erkrankung betroffen ist, die mittels Stammzelltransplantation therapiert werden kann, z.B. Leukämie oder Hämoglobinopathie. Hierbei erfolgt die Indikationsstellung für eine allfällige Stammzelltransplantation durch den betreuenden Hämatologen/Onkologen und die Kostenübernahme durch die Krankenkasse des Empfängers. Der betreuende Hämatologe sollte während der Schwangerschaft mit dem Geburtshelfer und einem der bestehenden Nabelschnurblutentnahmezentren Kontakt aufnehmen zur Organisation der Entnahme. Es besteht grundsätzlich eine 25%-ige Chance, dass ein HLA-identisches Kind geboren wird. Eine invasive pränatale Diagnostik einzig zum Zweck der pränatalen HLA-Typisierung ist unseres Erachtens in der Regel nicht vertretbar. Ebenso ist die Auswahl eines Embryos zur Implantation im Rahmen einer in-vitro-Fertilisation aufgrund seines HLA-Types durch Präimplantationsdiagnostik in der Schweiz gesetzlich nicht möglich und ethisch sehr umstritten.

Neben der allogenen Nabelschnurblut-Einlagerung ist die **autologe Nabelschnurblut-Einlagerung** etabliert. Hierbei können Eltern die Stammzellen ihres Neugeborenen auf eigene Kosten für das Neugeborene selbst einlagern lassen, ohne dass aktuell eine durch Stammzelltransplantation zu behandelnde Erkrankung in der Familie vorliegt. Die Verwendung von autologen hämatopoietischen Stammzellen zur Transplantation bei hämatologischen Indikationen, wie z.B. akute Leukämie im Kindesalter, ist allerdings umstritten, da möglicherweise bereits der die Leukämie hervorrufende Klon im Nabelschnurblut vorhanden sein kann. Ebenso gibt es bei der Verwendung autologer Stammzellen keinen sogenannten Graft-versus-Leukämie-Effekt, der sich gegen die Tumorzellen wendet. Aus diesen Gründen ist zur Zeit der Nutzen der autologen Nabelschnurblut-Einlagerung umstritten, da die Wahrscheinlichkeit der Verwendung im Verlaufe des Lebens bisher als klein geschätzt wird (1: 2700). Die Verwendung autologer (eigener) Stammzelltransplantationen für regenerative Zwecke (Beispiele Diabetes Typ I, neurologische Erkrankungen wie Cerebralparese, Herzinfarkt,) ist zur Zeit in klinischer Prüfung. Es ist noch nicht absehbar, ob diese neuen Therapieformen erfolgreich sind und in die klinische Routine eingeführt werden können. Dabei spielen insbesondere auch die mesenchymalen Stammzellen eine wichtige Rolle, einerseits wegen des Potentials der Differenzierung in verschiedene Gewebe, andererseits wegen deren immunmodulatorischen Eigenschaften. Diese Stammzellen sind zwar nur vereinzelt im Nabelschnurblut vorhanden, finden sich jedoch in grosser Zahl im Gewebe der Nabelschnur. In der Schweiz bieten mehrere private Nabelschnurblut-Banken die Einlagerung von Nabelschnurblut und teilweise auch Nabelschnurgewebe an.

Empfehlungen:

- Gynäkologen / Geburtshelfer sollten über die wesentlichen therapeutischen Anwendungen von Stammzellen aus Nabelschnurblut informiert sein, um während der Schwangerenvorsorge die Patientinnen adäquat über Möglichkeiten und Grenzen der Entnahme, Aufbewahrung und Verwendung sowohl der allogenen, als auch autologen Stammzellen orientieren zu können.
- Bei geplanter Nabelschnurblutspende sollte das Aufklärungsgespräch während der Schwangerenvorsorge erfolgen, bevor die Schwangere unter der Geburt ist. Auf diese Weise kann über beide Formen der Nabelschnurblutspende (allogene Fremdspende und autologe Nabelschnurblut-Einlagerung) ausführlich informiert werden.
- Eine allogene familiär-gerichtete Nabelschnurblutspende (Geschwisterspende) sollte immer in Betracht gezogen werden, wenn bei einem Familienmitglied eine Erkrankung vorliegt, die durch eine Stammzelltransplantation zu therapieren ist.
- Eine Fremdspende des Nabelschnurblutes im Rahmen der Geburt sollte daher, wenn dies möglich ist, gefördert werden, um möglichst vielen Patienten einen gleichberechtigten Zugang zu einem passenden Stammzelltransplantat zu ermöglichen.
- Sowohl für die allogene als auch die autologe Nabelschnurblutentnahme gilt, dass der Geburtsverlauf sowie die unmittelbare Versorgung von Mutter und Kind nach der Geburt durch eine Nabelschnurblutentnahme nicht beeinflusst werden darf. Insbesondere soll der übliche Zeitpunkt der Abnabelung nicht verändert werden. Vor der Nabelschnurblutentnahme soll die übliche Nabelschnurentnahme für die Blutgasanalyse des Neugeborenen erfolgen, um eine mögliche fetale Azidose zeitnah zu erkennen. Gibt es einen zeitlichen Konflikt zwischen Geburtshilfe und Nabelschnurblutentnahme, hat immer die Versorgung von Mutter und Kind Vorrang, auch hinsichtlich der Versorgung anderer Gebärender, die sich in der Zuständigkeit des Geburtshelfers befinden.
- Die Nabelschnurblutentnahme erfolgt optimalerweise vor Ausstossung der Plazenta mittels eines geschlossenen Blutentnahmesystems unter sterilen Bedingungen durch geschultes Personal, um eine möglichst hohe Qualität und Sicherheit für das spätere Transplantat zu gewährleisten.
- Sowohl allogene, als auch autologe Nabelschnurblutbanken sollten sich an die gleichen Richtlinien zur Abnahme, Transport, Verarbeitung, HLA-Typisierung und Aufbewahrung halten und die Daten über die Qualitätsmerkmale der aufbewahrten Transplantate veröffentlichen, um sämtliche Transplantationen mit der grösstmöglichen Sicherheit durchführen zu können.
- Die Information und Rekrutierung von werdenden Eltern für eine Nabelschnurblutentnahme für eine autologe sowie für eine allogene Bank sollte ebenso wie die Entnahme an sich unter Berücksichtigung der gesetzlichen Regelungen erfolgen. Der Umgang mit Stammzellen aus Nabelschnurblut ist durch das Bundesgesetz über die Transplantation von Organen, Geweben und Zellen (Transplantationsgesetz) vom 8.10.2004 und die Verordnung über die Transplantation von menschlichen Organen, Geweben und Zellen (Transplantationsverordnung) vom 16.03.2007 geregelt. Demgemäss sind sämtliche Nabelschnurblutentnahmen zum Zweck der Herstellung eines Stammzelltransplantates meldepflichtig. Bei den allogenen Spenden erfolgt die Meldung durch die allogene Nabelschnurblutbank, bei den autologen Entnahmen durch die jeweilige Firma.

Literatur: bei den Autoren (www.nabelschnurblutspende.ch)

Datum: 8.6.2012