

Expertenbrief No 24 (ersetzt Expertenbrief 10)**Kommission Qualitätssicherung**
Präsident Prof. Dr. Daniel Surbek**Nabelschnurblutspende: Relevante Fakten**

C. Troeger, S. Meyer-Monard, A. Tichelli, T. Bart, D. Surbek, A. Wagner, W. Holzgreve

Abstract: Die Transplantation hämatopoietischer Stammzellen aus Nabelschnurblut ist inzwischen dank der sehr guten Resultate klinische Routine geworden. Das begrenzte Volumen des Restblutes aus Nabelschnur und Plazenta bzw. die darin enthaltene begrenzte Zellzahl stellte in der Vergangenheit ein Problem dar. Die gegenwärtigen Forschungen zielen inzwischen auf die Behebung dieses Nachteiles ab, z.B. durch die Verwendung von mehreren Transplantaten sowie ex-vivo Zellexpansion. Autologe Stammzelltransplantationen aus Nabelschnurblut sind im Gegensatz zu allogenen sehr selten indiziert. Eine Anwendung autologer Stammzellen aus Nabelschnurblut für regenerative Zwecke ist bislang experimentell.

Das Nabelschnurblut enthält nach der Abnabelung des Neugeborenen eine für Transplantationen bei Kindern und mit gewissen Einschränkungen Erwachsenen genügend hohe Anzahl an **hämatopoietischen Stammzellen**. Seit der Einführung der Stammzelltransplantationen aus Nabelschnurblut sind mehr als 6000 unverwandte Transplantationen für eine Vielzahl an Indikationen (z.B. Leukämien, Hämoglobinopathien und Immundefekte) durchgeführt worden. Hierbei sind die Überlebensraten vergleichbar mit denen nach Knochenmarkstransplantation (je nach Indikation 40 bis 80 %), bei verwandter allogener Nabelschnurbluttransplantation liegt die Überlebensrate sogar bei 75 bis 90%.

Vorteile des Nabelschnurblutes sind die schnelle Verfügbarkeit eines HLA-typisierten Transplantates, die niedrige Infektionsgefahr, die weniger strikte Notwendigkeit einer HLA-identischen Transplantation 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 zwar zu einer längeren Aplasiephase, jedoch schliesslich zu vergleichbaren Heilungsraten führt. Die Entnahme des Nabelschnurblutes ist für Mutter und Neugeborenes im Gegensatz zu einer Knochenmarkspunktion schmerzlos. Stammzellen aus Nabelschnurblut können vermutlich über Dekaden in Flüssigstickstoff gelagert werden, ohne ihr Potential zu verlieren. Im Vergleich zu Knochenmarksspenderregistern scheinen bei den registrierten Transplantaten aus Nabelschnurblut mehr seltene HLA-Typen vorzuliegen, so dass sich dadurch gerade auch für ethnische Minderheiten die Chancen verbessern, ein HLA-identisches resp. fast-identisches Transplantat zu erhalten.

Nachteile des Nabelschnurblutes sind bedingt durch den Entnahmezeitpunkt direkt nach der Geburt des neugeborenen „Spenders“, dessen Probe anonymisiert gelagert und verwendet wird. Ein späteres nochmaliges Herantreten an den Spender zum Zweck einer weiteren Stammzellgewinnung für eine Boosterung des Empfängers entfällt bei der allogenen Fremdspende. Bestimmte neu aufgetretene genetische Erkrankungen sind in der Neugeborenenphase nicht ersichtlich und sind bei mangelndem Follow-up des Spenders nicht gänzlich auszuschliessen. Eine ausführliche Evaluation des genetischen Hintergrundes der Familie des Neugeborenen versucht, dieses Risiko einzugrenzen. Ein wesentlicher Nachteil liegt im begrenzten Volumen (50 bis 200 ml) resp. der Zellzahl (als Minimum 8×10^8 nukleierte Zellen nötig). Diese Variable ist von verschiedenen geburtshilflichen Faktoren, wie Gestationsalter, intrauterine Wachstumsretardierung, Präeklampsie, Kindsgewicht, Kindsgeschlecht und Geburtsmodus abhängig. Ebenfalls scheint der Abnabelungszeitpunkt für das in der Restnabelschnur und Plazenta verbleibende Restblut wichtig zu sein, wobei eine Frühabnabelung aufgrund einer Nabelschnurblutentnahme nicht statthaft ist, da dies zu einer kindlichen Hypovolämie und Anämie führen kann. **Der Abnabelungszeitpunkt sollte nicht verändert werden.** Um die mit der Transplantation von sehr geringen Stammzellzahlen verbundenen Probleme zu überwinden, gibt es neuerdings Versuche einer ex-vivo-Expansion von Stammzellen vor der Transplantation sowie die Verwendung von mehreren Transplantaten beim gleichen Empfänger als sogenannte „Tandem“-Transplantate.

Man unterscheidet grundsätzlich zwischen **allogenen und autologen Nabelschnurblut-Banken**. In der Schweiz gibt es mittlerweile zwei **allogene** Nabelschnurblutbanken für unverwandte (anonyme) Spenden in Basel und in Genf. Inzwischen wird die Aktivität der beiden Standorte durch das Bundesamt für Gesundheit (BAG) unterstützt und über die **Schweizer Stiftung Blutstammzellen** (www.bloodstemcells.ch) koordiniert und finanziert. Weitere Nabelschnurblutentnahmezentren, z.B. in Bern und Lugano sind geplant. In der Schweiz sind derzeit 1650 HLA-typisierte Transplantate aus Nabelschnurblut registriert, von denen 17 bereits international verwendet wurden (ca. 1%) (Stand Mai 2007). 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).

Zusätzlich zur unverwandten (anonymen) Spende bieten die oben erwähnten Nabelschnurblutbanken ebenfalls eine **allogene verwandte/gerichtete Nabelschnurblutspende** an. 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 Geburtshelfer sollte während der Schwangerschaft mit 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-Fertilisierung aufgrund seines HLA-Types durch Präimplantationsdiagnostik in der Schweiz gesetzlich

nicht möglich und ethisch sehr umstritten, muss aber im Kontext sonstiger Indikationen zur pränatalen Diagnostik gesehen werden.

Neben den allogenen Nabelschnurblutbanken etablieren sich in der Schweiz auch **autologe/private Nabelschnurblut-Banken** (Cryo-Save, Swiss Stem Cell Bank und Vita34 haben zur Zeit die Bewilligung durch das BAG). Hierbei können Eltern die Stammzellen ihres Neugeborenen auf eigene Kosten konservieren lassen, ohne dass aktuell eine durch Stammzelltransplantation zu behandelnde Erkrankung vorliegt. Die Verwendung von autologen hämatopoietischen Stammzellen zur Transplantation bei heutigen Indikationen, wie z.B. ALL im Kindesalter, ist allerdings bei einigen Indikationen nicht indiziert, 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. Genetische Erkrankungen, die auch das hämatopoietische System betreffen (z.B. Thalassämie), können nicht durch eine autologe Stammzelltherapie behandelt werden, da der genetische Defekt auch in diesen verankert ist. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine Erkrankung im Verlauf des Lebens eintritt, die durch eine autologe Stammzelltransplantation nach heutigen Gesichtspunkten therapiert werden kann, wird als sehr gering eingeschätzt (1:1000 bis 1:200.000). Die Verwendung autologer Stammzellen zum Zweck der regenerativen Medizin ist momentan Gegenstand der Forschung und kann noch nicht als etablierte Methode sondern nur als Forschungsziel genannt werden.

Aus den bisherigen Erfahrungen und dem gegenwärtigen Stand der Wissenschaft ergeben sich daher in Übereinstimmung mit anderen internationalen Fachgesellschaften folgende Empfehlungen:

1. 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.
2. Optimalerweise sollten bei geplanter Nabelschnurblutspende Aufklärungsgespräch und Einverständniserklärung während der Schwangerenvorsorge erfolgen, bevor die Schwangere unter der Geburt ist. Auf diese Weise kann über beide Formen der Nabelschnurblutspende (allogen und autolog) adäquat informiert werden, ebenso über den Umgang mit auffälligen Testresultaten, z.B. mit positiven mütterlichen Infektserologien.
3. Eine allogene familiär-gerichtete Nabelschnurblutspende sollte immer in Betracht gezogen werden, wenn bei einem Familienmitglied eine Erkrankung vorliegt, die durch eine Stammzelltransplantation zu therapieren ist.
4. Eine allogene ungerichtete Nabelschnurbluttransplantation ist inzwischen eine gute Alternative sowohl bei Kindern, als auch Erwachsenen, wenn innert nützlicher Frist kein geeigneter HLA-identischer Knochenmarksspender zu finden ist.
5. Eine altruistische Spende des Nabelschnurblutes im Rahmen der Geburt sollte daher, wenn dies möglich ist und in Übereinstimmung mit den Ansichten der werdenden Eltern ist, gefördert werden, um möglichst vielen Patienten einen gleichberechtigten Zugang zu einem passenden Stammzelltransplantat zu ermöglichen.
6. 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 anstehende Nabelschnurblutentnahme nicht beeinflusst werden darf. Die Nabelschnur sollte zu diesem Zweck frühestens 20-30 Sekunden nach Geburt des Kindes abgeklemmt werden, um keine Hypovolämie oder Anämie beim neugeborenen Kind hervorzurufen. Vor der Nabelschnurblutentnahme erfolgt auf jeden Fall die übliche Nabelschnurentnahme für die Blutgasanalyse des Neugeborenen, 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.
7. 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.
8. 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.
9. Es sollten Bemühungen unternommen werden, um allogene Nabelschnurblutspenden von ethnischen Minderheiten zu erhalten, damit für diese Bevölkerungsgruppen, die in den sonstigen Stammzellregistern (Knochenmark) unterrepräsentiert sind, auch diese Therapieoption angeboten werden kann.
10. 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, welche zum 01.07.2007 in Kraft treten werden. 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

Datum: 21.10.2007