

Eva Visca¹, Dimitrios A. Tsakiris²

Nabelschnurblut – zu wertvoll zum Wegwerfen

Nabelschnurblut dient als alternative Quelle für allogene hämatopoetische Stammzell-Transplantationen. Es wird unter standardisierten und qualitätskontrollierten Bedingungen asserviert, verarbeitet und kryokonserviert. Nach HLA-Typisierung und weltweiter Registrierung sind die Transplantate rasch verfügbar. Mit der Geburt eines Kindes werden so möglicherweise zwei Leben geschenkt.

Hämatopoetische Stammzell-Transplantationen (HSZT) dienen der Behandlung von malignen und nicht-malignen Knochenmarkserkrankungen (z.B. Leukämien, Hämoglobinopathien), kongenitalen Stoffwechselstörungen und Immundefekten. Stammzellen können aus Knochenmark und peripherem Blut von verwandten bzw. Fremdspendern gewonnen werden.

Nabelschnurblut als Stammzellquelle

Als weitere Quelle steht fetales Restblut aus der Plazenta und der Nabelschnur zur Verfügung, das nach der Geburt und Abnabelung des Kindes asserviert wird und multipotente hä-

matopoetische Stammzellen enthält, die signifikant das Outcome von HSZT beeinflusst.

Anonyme NSB-Spenden

Man unterscheidet drei Formen der NSB-Spende. Anonyme NSB-Spenden dienen der Herstellung allogener Stammzelltransplantate, die in öffentlichen NSB-Banken eingelagert werden und nach HLA-Typisierung sowie weltweiter Registrierung allen Patienten zur Verfügung stehen. In der Schweiz erfolgt die Einlagerung in den beiden Non-profit-NSB-Banken in Basel und Genf. Die Rekrutierung der Spendefamilien erfolgt in den Geburtskliniken der Universitätsspitäler Basel und Genf, dem Kantonsspital Aarau, dem Inselspital in Bern, dem Kantonsspital Baselland und sechs Geburtskliniken im Tessin. Die Entnahme ist kostenlos für die Spendefamilien, die aus altruistischer Motivation das NSB der Allgemeinheit zur Verfügung stellen. Weltweit sind zzt. mehr als 611 000 NSB-Einheiten eingelagert und mehr als 20 000 NSB-Spenden wurden bisher transplantiert [2].

Familiär-gerichtete NSB-Spenden

Eine gerichtete NSB-Spende ist indiziert, wenn bei einem Familienmitglied eine mittels HSZT therapiebedürftige Erkrankung vorliegt. Die Indikationsstellung erfolgt über den betreuenden Onkologen bzw. Hämatologen. Die Kosten trägt die Krankenkasse des Empfängers. Häufig handelt es sich um Geschwisterspenden, so dass die Wahrscheinlichkeit für eine HLA-Übereinstimmung und somit Eignung der Spende ca. 25% beträgt. Unseres Erachtens sollten diese möglicherweise lebensrettenden NSB-Spen-

den in Geburtskliniken mit profunder Entnahmeerfahrung stattfinden, da die Ausbeute an NSB sehr personenabhängig ist.

Private NSB-Spenden

Bei privaten NSB-Spenden handelt es sich um Entnahmen für den Eigenbedarf, die von den Kindseltern finanziert und in kommerziellen NSB-Banken eingelagert werden. Die Wahrscheinlichkeit für die Verwendung dieses idealen autologen Transplantats ist äusserst gering und die Indikation zur Verwendung eigener Stammzellen wird kritisch diskutiert, wobei grosse Hoffnungen in die zukünftigen Möglichkeiten der regenerativen Medizin gesetzt werden (in-vitro-Expansion des Stammzell-Anteils).

Infrastruktur einer NSB-Bank

Eine NSB-Bank muss nach den Regeln eines Qualitätsmanagementsystems in Betrieb genommen werden. Bedingungen für die Räumlichkeiten (Fläche, Luftreinheit, Temperatur), Infrastruktur (Bearbeitungskapellen des Zellmaterials, Geräte), Personal (Quantität und Qualifikation) werden genau definiert. Idealerweise sollte ein geeignetes Akkreditierungssystem (z.B. FACT-NetCord) appliziert werden [3].

Sammlung, Präparation und Präservierung des Spendematerials

Werdende Eltern werden im Rahmen der Schwangerenvorsorge über die Optionen der NSB-Spende informiert [4]. Die Eignung der Spenderfamilie für eine anonyme NSB-Spende wird anhand eines validierten und standardisierten Fragebogens evaluiert. Das NSB wird unmittelbar nach der Geburt und vor der Plazentaablösung

Ziel ist die Einlagerung stammzellreicher Transplantate – dies gilt für alle Formen der NSB-Spende.

matopoetische Stammzellen enthält. Vorteile der Nabelschnurblut(NSB)-Spende sind: ubiquitäre Verfügbarkeit unter Berücksichtigung standardisierter Spendekriterien, risiko- und schmerzfreie Entnahme beim Neugeborenen, breiteres Spektrum an HLA-Typen aufgrund des kaum selektionierten Spenderkollektivs, relative immunologische Unreife und somit höhere Toleranz gegenüber HLA-Mismatch, geringere Kontamination mit Viren, Tumorzellen und Umweltgiften und rasche Verfügbarkeit infolge Kryokonservierung [1]. Ein wesentlicher Nach-

1 Dr. Eva Visca, Leitende Ärztin Geburtshilfe und Pränataldiagnostik, Frauenklinik, Kantonsspital Baselland

2 Prof. Dimitrios A. Tsakiris, Abteilungsleiter Diagnostische Hämatologie, Operativer Leiter Nabelschnurblut-Bank Basel, Universitätsspital Basel



Asservieren von Nabelschnurblut nach einer vaginalen Geburt mit der Plazenta noch in utero.

durch geschultes Personal unter sterilen Kautelen in geeigneten, standardisierten Auffangsystemen gesammelt. Neben der Entnahmetechnik beeinflussen maternale, neonatale und geburtshilfliche Faktoren signifikant die Ausbeute an NSB [5]. Das Zellmaterial soll innerhalb von 48 h nach der Sammlung im Labor bearbeitet und kryopräserviert werden.

Für die Eignung des Materials als bearbeitungsfähig bei Ankunft im Labor müssen drei präanalytische Bedingungen erfüllt sein: Anzahl totaler nukleärer Zellen (TNC) $>150 \times 10^7$, korrekt ausgefüllter Fragebogen für Infektions- und Erbkrankheiten der Spenderfamilie, Zeit zwischen Entnahme und Ankunft im Labor bzw. Beginn der kontrollierten Kühlkette weniger als 24 h. Die Bearbeitung im Labor umfasst die Volumenreduktion, Entfernung von Erythrozyten und Addition des Kryopräservierungsmittels (DMSO 11% Endkonzentration). Nach erfolgter Präparation wird die Einheit nach Schema und in sukzessiven Schritten tiefgefroren und bei minus 196°C in flüssigem Stickstoff gelagert. Hier werden nur zellreiche Präparate kryopräserviert (TNC nach Entfernung der Erythrozyten $>100 \times 10^7$).

Laboruntersuchungen

Maternales Blut wird gemäss NetCord-Standard auf folgende Parameter ge-

prüft: HIV-AK 1 und 2, HTLV-AK 1 und 2, HBsAg, HBc-AK, HCV-AK; PCR auf HBV, HCV, HIV; TPPA, CMV-AK [3]. Das NSB wird auf Volumen, Zellgehalt (inkl. CD34 pos. Stammzellen), Sterilität, ABO-Blutgruppe und Rhesus sowie auf die Viabilität der Stammzellen nach der Bearbeitung und vor der Lagerung untersucht [3]. Dazu wird der HLA-Phänotyp (A, B, C, DRB1, DQB1) als Kompatibilitätsprüfung für eine spätere Anwendung untersucht [3]. Kleine Portionen des Zellmaterials und extrahierte DNS aus dem Zellmaterial sowie DNS- und Serum-Aliquots der Mutter werden zusätzlich für andere spätere Untersuchungen aufbewahrt [3]. Bei Bedarf wird das Spendematerial auch auf hereditäre Hämoglobinopathien untersucht [3].

Ausblick

Die NSB-Stammzellen bleiben weiterhin eine valide Quelle von Stammzellen für die Therapie diverser Krankheiten. Die Erfahrung mit diesen Produkten hat sich jetzt konsolidiert und wir wissen, dass sich nicht alle NSB-Einheiten für eine Transplantation eignen. Ziel ist eine möglichst hohe Einlagerungsrate von Präparaten mit $2,5 \times 10^7$ TNC/kg Körpergewicht des Empfängers. Die Bedingungen und Voraussetzungen für die Lagerung einer NSB-Spende sind deswegen strikter geworden, dies sichert NSB-Einheiten, welche zellreich sind und dadurch höhere Erfolgschancen bei einer späteren Transplantation gewährleisten. Die strikten Bedingungen führen aber dazu, dass die Ausbeute der Rekrutierung reduziert wurde. Gemäss den o.g. Kriterien werden aktuell etwa eine aus fünf bis sieben gesammelten Produkten effektiv gelagert, der Rest wird vernichtet. Dies führt unausweichlich zu einer spürbaren Erhöhung der Betriebskosten einer NSB-Bank, ein Problem, mit welchem die nationalen Blutbanken zunehmend konfrontiert werden und für welches dringend Lösungen gesucht werden müssen.

Korrespondenz:
Eva.Visca@ksbl.ch

Le sang du cordon ombilical – trop précieux pour s'en débarrasser

Le sang du cordon ombilical (SCO) contient des cellules souches hématopoïétiques pluripotentes, utilisées pour des transplantations allogènes de cellules souches. Elles sont conservées, traitées et cryopréserverées dans des conditions standardisées faisant l'objet de contrôles de qualité. Après typage HLA et enregistrement au niveau international, ces greffons sont rapidement disponibles et constituent une source importante de cellules souches, en particulier pour les patients pour lesquels il n'a été trouvé aucun donneur compatible de moelle osseuse ou de cellules souches issues du sang périphérique. En Suisse, des dons anonymes de SCO sont recueillis dans 11 maternités et stockés dans les banques de SCO à but non lucratif de Bâle et Genève. Alternativement, les futurs parents peuvent, dans toutes les maternités, procéder de manière autofinancée à des dons de SCO pour leurs propres besoins et les stocker dans des banques commerciales de SCO. Les dons allogènes dirigés de SCO, destinés aux membres malades de la famille et indiqués par les oncologues et hématologues traitants, représentent une forme particulière.

Referenzen

- 1 Lubin BH et al. Collection and storage of umbilical cord blood for hematopoietic cell transplantation. www.uptodate.com. Literature review current through: Jun 2014. | This topic last updated: Oct 14, 2013.
- 2 Gluckman E et al. Milestones in umbilical cord blood transplantation. *Br J Haematol.* 2011 Aug;154(4):441-7.
- 3 NetCord-FACT. International Standards for Cord Blood Collection, Banking, and Release for Administration. 5th edition, 2013. www.factwebsite.org/cbstandards
- 4 Surbek D et al. Nabelschnurblut-Stammzelleinlagerung: Aktuelle Empfehlungen. Expertenbrief No 24, Version 8.6.2012. www.sggg.ch
- 5 Manegold-Brauer G et al. A prenatal prediction model for total nucleated cell count increases the efficacy of umbilical cord blood banking. *Transfusion.* 2014 Apr 28. doi: 10.1111/trf.12676. [Epub ahead of print]