

# Nabelschnurblutspende: Grundlagen für den Hausarzt

## *Umbilical Cord Blood: a Guide for the Primary Care Physician*

Anna-Margaretha Wagner, Daniel Surbek

**Zusammenfassung:** Stammzellen aus der Nabelschnur werden bereits heute anstelle von Knochenmark bei Kindern und Erwachsenen mit Leukämie transplantiert. Sie können nach der Geburt risikofrei gewonnen und eingelagert werden und stehen bei Bedarf in Stammzellbanken zur Verfügung. Neue Forschungsergebnisse zeigen, dass diese Zellen in Zukunft auch zur Behandlung vieler anderer Krankheiten verwendet werden können. Entsprechende Studien werden bereits weltweit durchgeführt. Ein Beispiel ist die frühkindliche Hirnschädigung.

*Schlüsselwörter:* Nabelschnurblutspende; hämatopoetische Stammzellen; Nabelschnurblutbanken; regenerative Medizin

**Summary:** Umbilical cord blood stem cells are an excellent alternative to bone marrow to treat leukemia in adults and children. They are collected after birth in a risk free procedure for mother and child, stored in stem cell banks and retrieved almost immediately when needed. Research data support the fact that these cells in the future are possibly used more widely for the treatment of many other diseases. Different studies are currently conducted worldwide on this topic. Hypoxic-ischemic brain injury is one example.

*Keywords:* Umbilical Cord Blood Donation, Hematopoietic Stem Cells; Cord Blood Banks; Regenerative Medicine

### Hintergrund

Nabelschnurblut-Stammzellen werden heute routinemäßig eingesetzt, wenn kein passendes Familienmitglied als Spender vorhanden ist. Die heute anerkannten und gut etablierten Indikationen für eine allogene (Fremdspende) Nabelschnurstammzell-Transplantation umfassen in erster Linie Leukämien, schwere Anämien, schwere Immundefizienzen und angeborene Stoffwechselerkrankungen (Abb. 1). Mit der zunehmenden Anzahl an behandelbaren Krankheiten steigt auch die Beratungsleistung des Hausarztes, detaillierte Informationen an die Eltern weiterzugeben. Insbesondere gilt es, die Möglichkeiten aber auch Grenzen der Therapien mit Stammzellen aus dem Nabelschnurblut objektiv darzustellen. Dieser Artikel hat das Ziel, aktuelle Grundlagen zur Nabelschnurblutspende zu vermitteln.

Bereits 1988 wurde die erste Nabelschnurbluttransplantation durchgeführt, dabei wurde das Blut der Schwester nach HLA-Typisierung dem

kleineren Bruder transplantiert, welcher an einer Fanconi-Anämie litt [1]. Bis heute sind weltweit mehr als 25.000 weitere erfolgreiche allogene Nabelschnurblut-Transplantationen durchgeführt worden. Der Trend ist zunehmend mit bereits jährlich über 4.000 Nabelschnurblut-Transplantationen.

Die Forschung in den letzten Jahren zeigte, dass

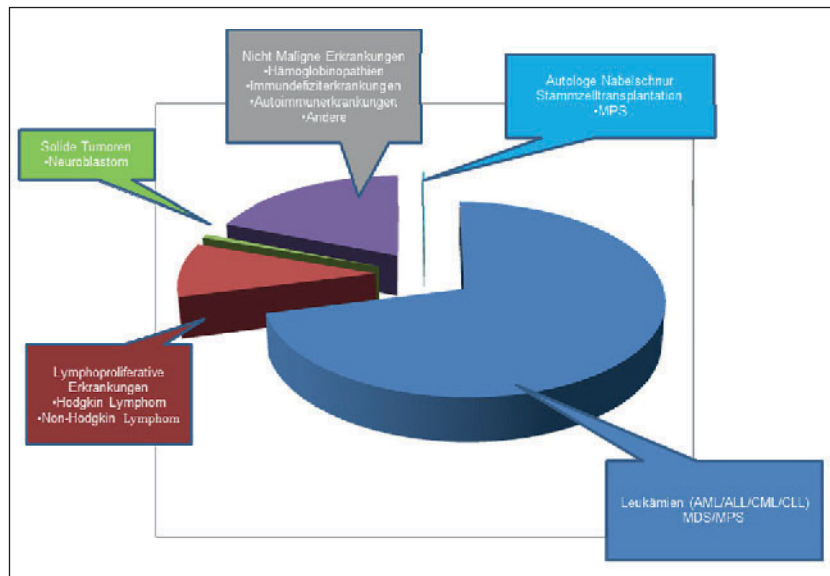
1. Nabelschnurblut eine ausgezeichnete Quelle für die Gewinnung von hämatopoetischen Stammzellen darstellt, ohne Risiko für die Mutter oder das Kind verbunden ist, und mit einem niedrigen Risiko für die Übertragung von infektiösen Erkrankungen einhergeht
2. die Anzahl an Stammzellen der wichtigste Parameter für eine erfolgreiche Transplantation ist,
3. ein gewisser Grad an HLA (Humanes Leukozyten-Antigen) „mismatch“ akzeptiert werden kann.

Eine wichtige Voraussetzung für die Transplantation allogener hämatopoeti-

scher Stammzellen ist, dass ein Spender mit ähnlichem oder gleichem HLA-Typus zur Verfügung steht. Aufgrund des genetischen Hintergrundes liegt die Chance, dass ein Geschwister völlig identisch ist, bei 25 %. Dies stellt den Idealfall eines Stammzellspenders dar. Die überwiegende Mehrheit ist allerdings auf öffentliche, weltweite Stammzellregister angewiesen, die aktuell über 21 Millionen registrierte freiwillige Spender aufführen [2]. Bei Westeuropäern liegt die Chance, einen passenden Spender zu finden, bei 75 %, bei vielen ethnischen Gruppen liegt diese, trotz des immensen Spenderpools, aufgrund des HLA-Polymorphismus nicht höher als 20–30 % [3, 4].

### Wachsender Bedarf an Stammzell-Transplantaten

Stammzellen aus dem Nabelschnurblut sind unumstritten eine ausgezeichnete Alternative zu Stammzellen aus dem Knochenmark. Das zeigt auch die Zu-



**Abbildung 1** Indikationen für die Verwendung von Nabelschnurblutstammzellen. Insgesamt wurden 2010 891 Transplantationen mit Nabelschnurblutstammzellen durchgeführt, davon waren 3 von autologem Nabelschnurblut [EBMT Special Report 2010].

nahme an Nabelschnurblut-Transplantaten bei allogenen Anwendungen in den vergangenen Jahren sowohl bei Fremdspondertransplantationen wie auch bei familiären (Geschwister-) Transplantationen. In einigen Aspekten überwiegen sogar die Vorteile von Stammzellen aus dem Nabelschnurblut [5]. Denn bei der Geburt sind die Zellen in der Regel noch frei von infektiösen Erregern, sie sind jung und haben eine hohe Proliferationskapazität [6, 7]. Zudem ist die Konzentration an Stammzellen im Nabelschnurblut um ein Mehrfaches höher als im Blut von Erwachsenen [8].

Stammzell-Transplantate aus Nabelschnurblut können innerhalb kürzester Zeit abgerufen und dem Empfänger zur Verfügung gestellt werden. Bei Knochenmarkspendern sind zunächst langwierige Untersuchungen und ein invasiver Eingriff nötig, um Stammzellen zu gewinnen. Freiwillige, die sich Jahre zuvor als Spender zur Verfügung gestellt haben, sind zu dem Zeitpunkt, wenn ihre Stammzellspende benötigt wird, vielleicht nicht erreichbar, inzwischen selbst erkrankt oder aus anderen Gründen nicht mehr bereit zu spenden. Dadurch geht wertvolle Zeit verloren, welche die meist sehr schwer erkrankten Empfänger oft nicht mehr haben. Auch durch den „graft-versus-leukemia-effect“, eine Immunreaktion der transplantierten Stammzellen gegen die Leu-

kämie-Zellen, erhofft man sich die vollständige Eliminierung aller Tumorzellen nach der Chemotherapie. Es gibt zwei bedeutende US-Transplantations-Zentren in Houston und Seattle, die auch bei Erwachsenen inzwischen bevorzugt auf Stammzellen aus Nabelschnurblut zurückgreifen. Um hier eine ausreichende Anzahl an CD 34<sup>+</sup>-Zellen zu erreichen, werden zunehmend Doppeltransplantate (zwei Nabelschnurblut-Transplantate werden gleichzeitig verabreicht) eingesetzt – mit sehr guten Ergebnissen [9].

### Nabelschnurblutspende und Einlagerungsoptionen

#### Öffentliche Nabelschnurblutbanken

Zunehmend mehr Krankenhäuser bieten die öffentliche Nabelschnurblutspende an. Diese ist in aller Regel kostenfrei. Weltweit sind aktuell über 130 öffentliche Nabelschnurblutbanken in vielen Ländern mit mehr als 600.000 allogenen Nabelschnurblutspenden registriert ([www.bmdw.org](http://www.bmdw.org), [www.worldmarrow.org](http://www.worldmarrow.org)) und ermöglichen den über 600 internationalen Transplantationszentren den Zugang zu geeigneten Transplantaten. Alle öffentlichen Nabelschnurblutentnahmezentren und auch -banken sind an standardisierte Entnah-

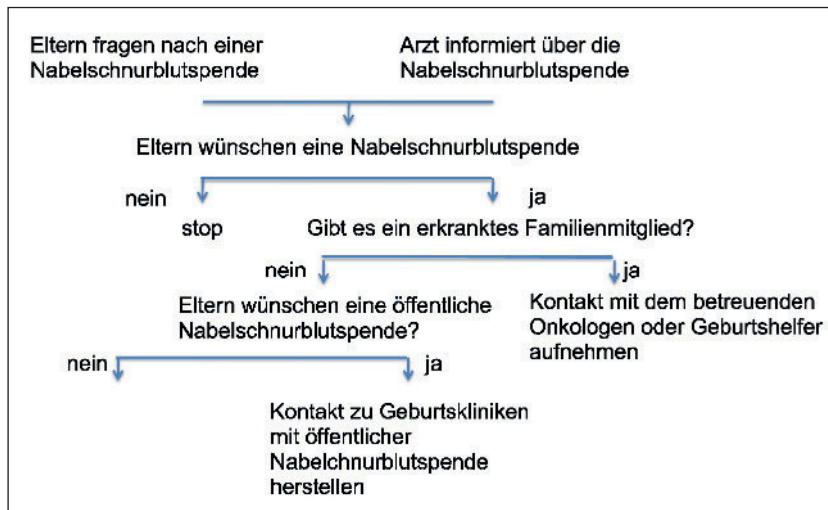
me- und Einlagerungsprotokolle gebunden (Netcordfact) und garantieren einen höchsten Sicherheitsstandard. Dazu gehören die Zellzahl-Bestimmung des Transplantates, HLA-Typisierung und aktuelle Serologien der Mutter.

#### Gerichtete Nabelschnurblutspenden für betroffene Geschwister

Unter einer gerichteten Spende versteht man die Nabelschnurblutspende für ein erkranktes Geschwisterkind oder einen anderen Verwandten ersten Grades, der bereits an einer Krankheit leidet, die durch eine hämatopoetische Stammzelltransplantation potenziell geheilt werden kann. Das Nabelschnurblut kann nun „gerichtet“ eingelagert, also „reserviert“, werden. Dies ist insofern medizinisch sinnvoll, als die Wahrscheinlichkeit der Übereinstimmung der Gewebeerkmale bei Verwandten vergleichsweise hoch ist. Besteht eine Übereinstimmung, erfolgt eine kostenfreie Einlagerung. Die Anmeldung zu einer gerichteten Nabelschnurblutspende wird in der Regel über den betreuenden Onkologen oder Geburtshelfer vorgenommen.

#### Private Nabelschnurblutbanken

Im Gegensatz zur öffentlichen Nabelschnurblutspende können werdende Eltern das Nabelschnurblut auch privat auf eigene Kosten einfrieren lassen. Dieses steht dann exklusiv dem Kind oder einem anderen Familienmitglied im Falle einer Erkrankung, die mit einer Stammzell-Transplantation therapiert werden kann, zur Verfügung. Schätzungen gehen von mehr als 2.000.000 privat eingelagerten Nabelschnurblutspenden aus [10]. Autologe Nabelschnurblutstammzell-Transplantationen wurden in Einzelfällen erfolgreich bei Lymphomen und Neuroblastomen durchgeführt [11, 12], haben jedoch bis jetzt keinen Stellenwert in der Behandlung von genetischen Erkrankungen, wie Hämoglobinopathien, Immundefizit-Syndromen und metabolischen Störungen. In einem Modell für die US-Bevölkerung berechnet, wird der Bedarf für den Gebrauch einer autologen Nabelschnurblutstammzell-Transplantation als 1:400 angegeben, vorausgesetzt, dass sich die Indikationen in den nächsten 70 Jahren nicht massiv ändern [13].



**Abbildung 2** Nabelschnurblutspende: Ablauf der Aufklärung. Algorithmus für die Beratung durch den Arzt bezüglich einer Nabelschnurblutspende [adaptiert aus American Family Physician web site, www.aafp.org/afp]

	Öffentliche Bank	Private Bank
Kosten	Keine	Ca. 3000–5000 Euro
Kostenübernahme durch	Krankenkasse, Staat, Sponsoren	Eltern
Stammzellverfügbarkeit	Jeder Patient, der eine Stammzellspende benötigt	Exklusiv für Kind oder Familienangehörigen
Geschwisterspende	Keine Kosten	individuell
Mitglied internationaler Spenderegister	Ja	Nein
Netcord Fact akkreditiert	Ja	Nein

**Tabelle 1** Vergleich öffentliche – private Nabelschnurblutspende [adaptiert aus American Family Physician web site, www.aafp.org/afp]

### Hybrid-Banking

Einige Kliniken bieten mittlerweile eine Kombination aus öffentlicher und privater Nabelschnurblutspende an. Dabei wird die Nabelschnurblutspende „privat“ eingelagert, dann aber auch HLA-typisiert und den öffentlichen Spenderregistern zur Verfügung gestellt. Bei Bedarf, d.h., wenn ein geeigneter Empfänger für die Stammzellen vorhanden ist, wird die Nabelschnurblutspende als Fremdspende freigegeben. Eine aktuelle Umfrage an unserer Klinik zeigte klar den Wunsch der Eltern nach einer gemischten Nabelschnurblutbank [14].

### Beratung in der Praxis

Eigene Erfahrungen zeigen, dass schwangere Frauen und Paare ab der 24.

Schwangerschaftswoche über eine Nabelschnurblutspende aufgeklärt werden wollen (Abb. 2). Inhalt der Beratung sollte die Darstellung der verschiedenen Möglichkeiten einer Nabelschnurblutspende sein (Tab. 1). Bei einer öffentlichen Nabelschnurblutspende müssen entsprechende Formulare über den Gesundheitszustand der Mutter/Familie ausgefüllt werden. Insbesondere werden Blutproben der Mutter auf infektiologische Erkrankungen geprüft, wie Hepatitis B und C, HIV, humanes T Lymphozyten Virus, Lues und Cytomegalievirus (CMV).

Eine Nabelschnurblutspende kann prinzipiell ab der 34. Schwangerschaftswoche durchgeführt werden. Dies ist sowohl für das Kind als auch die Mutter ohne Risiken und Nebenwirkungen. Allerdings steht bei einer komplizierten Geburt immer das Wohlergehen von

Mutter und Kind im Vordergrund. Heutige Erfahrungen zeigen, dass Nabelschnurblut-Transplantate auch nach 15 Jahren noch gebraucht werden können.

Bei einer privaten Spende müssen entsprechende Verträge mit der Nabelschnurblutbank abgeschlossen werden.

### Die Nabelschnur als reiche Quelle an Stammzellen in der regenerativen Medizin

Nabelschnurblut ist mittlerweile die zweithäufigste Quelle für eine Stammzelltherapie. Das Interesse steigt insbesondere auch beim Einsatz von nicht hämatologischen Erkrankungen. Weltweit sind über 231 Studien mit Nabelschnurblut-Stammzellen registriert. Davon haben 31 den Fokus in der regenerativen Medizin. Der Schwerpunkt liegt bei metabolischen Erkrankungen und Diabetes mellitus [15]. Auch der Einsatz von Stammzellen bei der Therapie nach Herzinfarkt und das „Tissue Engineering“ von autologen Herzklappen ist weit fortgeschritten. Bei den Herzklappen liegt der Vorteil darin, dass bereits vorgeburtlich diagnostizierte Vitien einer frühen postpartalen Therapie zugänglich werden [16]. Therapieansätze werden auch in der Regeneration der Insulinproduzierenden Pankreaszellen untersucht. In einer Phase-I-Studie wurden Kinder mit Typ-1-Diabetes mit autologem Nabelschnurblut behandelt – diese hatten nach 6 Monaten einen niedrigeren HbA<sub>1c</sub>-Wert und benötigten weniger Insulin; allerdings kam es im Langzeitverlauf trotzdem zu einer Abnahme des C-Peptids [17].

Die Zerebralparese resp. die periventriculäre Leukomalazie, eine unheilbare Erkrankung mit lebenslanger Behinderung, betrifft vor allem die kleinsten frühgeborenen Kinder. In einem Tiermodell konnten wir in unserem eigenen Forschungslabor jetzt nachweisen, dass mittels Stammzelltransplantation aus Nabelschnurblut die Regeneration der neonatalen frühgeburtsbedingten Hirnschädigung verbessert wird [18, 19]. Es laufen bereits weltweite Studien mit Einschluss von Kindern mit Hirnschäden zwischen 1–12 Jahren [20]. Bis heute können in der regenerativen Medizin noch keine Krankheiten geheilt, aber Symptome gelindert werden.

**Prof. Dr. med. Daniel Surbek ...**

... ist seit 2005 Chefarzt und ordentlicher Professor für Gynäkologie und Geburtshilfe an der Frauenklinik des Inselspitals mit den Schwerpunkten Geburtshilfe und feto-maternale Medizin sowie operative Gynäkologie und Geburtshilfe.

Es ist davon auszugehen, dass sich zukünftig weitere etablierte Indikationen für den Einsatz von allogenen und auch autologen Stammzellen aus dem Nabelschnurblut ergeben.

### Stellungnahmen prominenter Organisationen bezüglich einer Nabelschnurblutspende

Sowohl das *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) als auch die *American Academy of Pediatrics* (AAP)

haben offizielle Stellungnahmen abgegeben. Beide Organisationen empfehlen die öffentliche Nabelschnurblutspende, wenn diese Möglichkeit vorhanden ist. Bei einem erkrankten und mit einer Nabelschnurblutspende behandelbaren, erstgradig verwandten Familienmitglied wird die gerichtete Nabelschnurblutspende empfohlen. Beide Organisationen raten von einer Spende in eine private Bank ab.

Auch die EBMT (*European Group of Blood and Marrow Transplantation*) empfiehlt Eltern die Nabelschnurblutspende

in eine öffentliche Bank und rät von einer Nabelschnurblutspende in eine private Bank im Sinne einer „biologischen Lebensversicherung“ ab. Die EBMT unterstreicht, dass aktuell kein bewiesener wissenschaftlicher Nutzen in einem Einlagern von autologen Nabelschnurblutstammzellen besteht.

**Interessenkonflikte:** keine angegeben.

#### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Daniel Surbek  
Co-Klinikdirektor  
Universitätsklinik für Frauenheilkunde  
Inselspital Bern  
Effingerstrasse 102  
CH-3010 Bern  
Tel.: +41 31 6321103  
daniel.surbek@insel.ch

## Literatur

- Gluckman E, Broxmeyer HA, Lehn P, et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med*. 1989; 321: 1174–1178
- www.bmdw.org.
- Rubinstein P. Why cord blood? *Hum Immunol* 2006; 67: 398–404
- van Rood JJ, Oudshoorn M. Eleven million donors. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41: 1–9
- Surbek DV. Nabelschnurblut: Eine neue Stammzellquelle als Alternative zur Knochenmarks-Transplantation. *Bulletin Schweizerische Interessengemeinschaft für krebserkrankte Kinder* 2001; 42: 6–11
- Surbek DV, Holzgreve W. [Stem cells from cord blood: current status and future potential]. *Ther Umsch* 2002; 59: 577–582
- Holzgreve W, Surbek DV. Stammzellenkonservierung aus Nabelschnurblut. *Gynäkologische Praxis* 2003; 27: 202–205
- Beuzard Y, Vainchenker W, Testa U. Fetal to adult hemoglobin switching in cultures of early erythroid precursors from human fetuses and neonates. *Am J Hematol* 1979; 7: 207–218
- Barker JN, Weisdorf DJ, DeFor TE, et al. Transplantation of 2 partially HLA-matched umbilical cord blood units to enhance engraftment in adults with hematologic malignancy. *Blood* 2005; 105: 1343–1347
- Reimann V, Creutzig U, Kögler G. Stem cells derived from cord blood in transplantation and regenerative medicine; *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106: 831–836
- Hayani A, Lampeter E, Viswanatha D, Morgan D, Salvi SN. First report of autologous cord blood transplantation in the treatment of a child with leukemia. *Pediatrics* 2007; 119, e296–e300
- Thornley I, Eapen M, Sung L, Lee SJ, Davies SM, Joffe S. Private cord blood banking: experiences and views of pediatric hematopoietic cell transplantation physicians. *Pediatrics* 2009; 123, 1011–1017
- Nietfeld JJ, Pasquini MC, Logan BR, Verter F, Horowitz MH. Lifetime probabilities of hematopoietic stem cell transplantation in the U.S. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14: 316–322
- Wagner AM, Krenger W, Suter E, Ben Hassem D, Surbek DV. High acceptance rate of hybrid allogeneic-autologous umbilical cord blood banking among actual and potential Swiss donors. *Transfusion* 2013; 53: 1510–1519
- Ilic D, Miere C, Lazic E. Umbilical cord blood stem cells: clinical trials in non-hematological disorders. *Br Med Bull* 2012; 102: 43–57
- Weber B, Emmert MY, Hoerstrup SP, et al. Prenatally engineered autologous amniotic fluid stem cell-based heart valves in the fetal circulation. *Biomaterials*. 2012; 33: 4031–4043
- Haller MJ, Wasserfall CH, Schatz DA, et al. Autologous umbilical cord blood infusion followed by oral docosahexaenoic acid and vitamin d supplementation for C-peptide preservation in children with type 1 diabetes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19: 1126–1129
- Portmann-Lanz B, Schoeberlein A, Surbek DV, et al. Turning placenta into brain: placental mesenchymal stem cells differentiate into neurons and oligodendrocytes. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 294 e1–e11
- Schoeberlein A, Müller M, Reinhart U, Sager R, Messerli M, Surbek DV. Homing of placental-derived mesenchymal stem cells after perinatal intracerebral transplantation in a rat model. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 277: e1–6
- Carroll J. Human cord blood for the hypoxic-ischemic neonate. *Pediatric Research* 2012; 71: 459–463