

Autologes Nabelschnurblut

RI

Luxusvorsorge oder weitsichtige Investition?

Elke Gossrau**DRK-Blutspendedienst Berlin und Brandenburg gGmbH, Institut Berlin**

In Deutschland bieten zur Zeit mehrere Firmen den Service an, bei der Geburt eines Kindes das Nabelschnurblut für den eigenen Gebrauch einzufrieren. Je nach dem ob man die Zellen 20 Jahre oder lebenslang einlagern möchte, kostet dies zwischen 1300 und 3300 Euro.

Das Angebot erscheint reizvoll: Nabelschnurblut enthält Stammzellen, die ansonsten mit der Plazenta weggeworfen würden.

Deshalb lesen sich auch die Werbebroschüren der Anbieter wie eine frohe Botschaft. In einer langen Liste werden die Indikationen für die Transplantation von Nabelschnurblut aufgezählt. Ganz oben stehen dabei die verschiedensten Krebserkrankungen. Was nicht erwähnt wird ist, dass für die Therapie der meisten dieser Erkrankungen allogenes, also fremdes Material benötigt wird und dass es sich um Krankheiten handelt, die vorwiegend bei Erwachsenen vorkommen. Für deren Behandlung würde aber die Zahl der Blut bildenden Stammzellen im Nabelschnurblut in aller Regel nicht ausreichen.

Für die Therapie von Leukämie, der häufigsten Krebserkrankung bei Kindern, bringt bisher der Einsatz fremder Blut bildender Stammzellen die besten Heilungserfolge. Erst wenn sich kein allogener Blutstammzellspender findet, greifen die behandelnden Ärzte auf fremde Stamm-

zellen aus Nabelschnurblut zurück. Solche Stammzelltransplantate werden in öffentlichen Nabelschnurbanken gelagert, wie es sie in Deutschland zum Beispiel an der Universität Düsseldorf oder beim DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg-Hessen gGmbH im Institut Mannheim gibt.

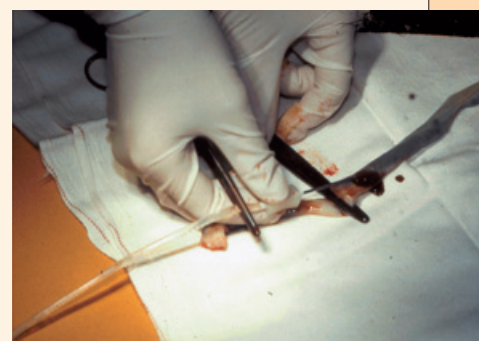
Es kostet die Eltern keinen Euro das Nabelschnurblut ihres Kindes diesen Instituten zur Verfügung zu stellen und sie können anderen Kindern, die tatsächlich erkrankt sind, damit helfen.

Andere mögliche Einsatzfelder von Nabelschnurblut-Stammzellen werden zwar intensiv beforscht, stehen aber noch nicht für einen klinischen Routineeinsatz zur Verfügung. So vermuten Forscher, dass die ebenfalls im Nabelschnurblut vorkommenden mesenchymalen Stammzellen pluripotent sind, also in der Lage, sich in ganz verschiedene Gewebe des Körpers zu entwickeln. Ob sich die Zellen aus dem Nabelschnurblut jedoch solange aufbewahren lassen, bis ein Neugeborenes mit eigenen Stammzellen zur Bildung von Ersatzgewe-

ben behandelt werden muss, ist derzeit noch völlig unklar. Vielleicht kann man solche Bindegewebsstammzellen in Zukunft genauso gut aus anderen Geweben isolieren.

Zu Recht kann man deshalb die Frage stellen, ob die **prophylaktische Kryokonservierung von Nabelschnurblut** für einen möglichen späteren Eigengebrauch **Luxusvorsorge** oder doch eine weitsichtige Investition ist.

Dieses Thema bewegt auch viele Eltern in unserer Region. So wird der DRK-Blutspendedienst Berlin und Brandenburg, der für die Versorgung der Krankenhäuser mit Blutprodukten sowohl in der Stadt Berlin wie auch im Land Brandenburg zustän-



Punktion der V. umbilicalis

Ausgabe 4
2005

hämotherapie

Das funktioniert im Prinzip und wurde experimentell bereits bei Erwachsenen eingesetzt. Tierversuche zeigen allerdings, dass das Potential der Zellen, im fremden Körper anzuwachsen, unter Umständen verringert ist. Es gibt noch keine gesicherten Erkenntnisse, ob die Expansion von Stammzellen aus dem Nabelschnurblut wirklich ein erfolversprechendes Konzept für die klinische Anwendung beim Erwachsenen ist. Man kann niemandem mit gutem Gewissen versprechen, dass dies in zwanzig Jahren funktionieren wird. Es ist aber auch nicht auszuschließen.

? **ssrau:** Wird in Mannheim auch an Nabelschnurblut geforscht?

! **i hler:** Ja, zum Beispiel wird untersucht, wie sich aufgereinigte oder expandierte Stammzellen aus dem Nabelschnurblut im Tiermodell verhalten. Auch die Isolation von mesenchymalen Stammzellen aus Nabelschnurblut sowie deren positiver Effekt auf die Stammzelltransplantation werden gegenwärtig intensiv untersucht.

? **ssrau:** Wie lange kann man Nabelschnurblut-Stammzellen ohne Funktionseinbußen aufbewahren?

! **i hler:** In einer Arbeit wurde nachgewiesen, dass sich die Zellen in ihrem Wachstumsverhalten auch nach fünfzehn Jahren noch nicht signifikant von den frisch eingefrorenen Zellen unterscheiden. Es gibt im Augenblick keinen Grund, daran zu zweifeln, dass man die Zellen auch länger ohne Funktionsverlust aufbewahren kann. Es hat jedoch noch niemand überprüft.

? **ssrau:** Könnte man die privat eingelagerten Nabelschnurblut-Stammzellen für die Therapie von Familienmitgliedern, zum Beispiel von Geschwistern, verwenden?

! **i hler:** Dafür brauchen die Stammzellpräparate eine Arzneimittelzulassung, wenn sie nicht primär gerichtet für einen bereits erkrankten Familienangehörigen hergestellt werden. Liegt diese Zulassung nicht vor, dürfen die Zellen nicht für andere Personen und damit auch nicht für Geschwister verwendet werden.

? **ssrau:** Sind die allogenen Transplantate, die in Mannheim lagern, zugelassen?

! **i hler:** Ja, wir haben eine Arzneimittelzulassung des Paul-Ehrlich-Institutes.

? **ssrau:** Gibt es Ausnahmen von der Zulassungspflicht?

! **i hler:** Ja, die so genannte gerichtete Spende. Wenn ein Kind erkrankt und die Mutter erneut schwanger ist, kann das Nabel-

schnurblut des Säuglings nach den vorgeschriebenen Untersuchungen für das erkrankte Kind verwendet werden. Eine Herstellungserlaubnis ist jedoch in jedem Fall erforderlich.

? **ssrau:** Gibt es außer den hämatopoetischen Stammzellen noch andere im Nabelschnurblut?

! **i hler:** Ja. Es gibt auch noch mesenchymale Stammzellen; dies konnten wir vor kurzem nachweisen. Noch ist unklar, ob man daraus Gewebematerial für den eigenen Körper herstellen kann. Das ist ein faszinierendes Thema. Aber auch dieser Aspekt wäre für mich kein ausreichender Grund, autologes Material einzulagern. Zudem gibt es autologe Stammzellen auch in anderen Geweben beim Erwachsenen. Man scheint also nicht ausschließlich auf Stammzellen aus dem Nabelschnurblut angewiesen zu sein.

? **ssrau:** Macht die Spende des Nabelschnurblutes in eine öffentliche Bank Sinn?

! **i hler:** Es ist sinnvoll, in eine öffentliche Bank zu spenden, wenn die Gelegenheit dazu besteht. Das bedeutet, dass die Schwangere in einer Klinik entbinden muss, für die eine Herstellungserlaubnis für die Entnahme von Nabelschnurblut existiert. Weder Mutter noch Kind spüren etwas von dem Eingriff, und man tut Gutes.



Präparation im Stammzell-Labor

Rückverfolgungsverfahren im Zeitraum 2002 bis I I/2004

RI

Dipl.-Med. Uwe-Jens Fey
DRK-Blutspendedienst Sachsen gGmbH,
Institut für Transfusionsmedizin Chemnitz

Einleitung

Unter Rückverfolgungsverfahren versteht man im weitesten Sinne die Überprüfung eines Verdachtes, zum Beispiel der begründete Verdacht einer Infektion bzw. einer Erkrankung bei einem Blutspender oder einem Patienten, der Blutprodukte erhalten hat. Voraussetzung für die Durchführung eines Rückverfolgungsverfahrens, insbesondere bei Blutprodukten, ist die lückenlose Dokumentation beginnend mit der Herstellung der Blutprodukte bis hin zur Anwendung der Blutprodukte beim Patienten. Es muss also gewährleistet sein, dass jedes Blutprodukt, ausgehend vom Spender bis hin zum Empfänger und umgekehrt, verfolgbar bzw. rückverfolgbar ist. Der Verbleib von Blutprodukten, die nicht angewendet bzw. vernichtet wurden, ist ebenso zu dokumentieren.

Im Transfusionsgesetz sind diese Dokumentationspflichten für die Spenderdokumentation im Paragraph 11 und die Dokumentation bei der Anwendung von Blutproduk-

ten im Paragraph 14 festgelegt. Im vierten Abschnitt des Transfusionsgesetzes im Paragraph 19 ist der Ablauf des Verfahrens zur Rückverfolgung beschrieben. Eine weiterführende Beschreibung zur Durchführung von Rückverfolgungsverfahren findet sich im Votum 24 des Arbeitskreises Blut.

Rückverfolgungsverfahren können nur in enger Zusammenarbeit von pharmazeutischem Hersteller und Anwender der Blutprodukte erfolgreich durchgeführt werden. Sie dienen in erster Linie zur Aufklärung, Vermeidung und Erfassung von Infektionen bei der Herstellung bzw. Anwendung von Blutprodukten.

Im Oktober 2003 wurde durch das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) in der Zeitschrift „Transfusion Medicine and Hemotherapy“ erstmals ein Bericht zur Hämovigilanz in Deutschland im Beobachtungszeitraum von Januar 1995 bis Dezember 2002 veröffentlicht.

So wurden dem PEI in diesem Zeitraum 2.648 Verdachtsfälle von Virusübertragungen gemeldet, wobei

bis zum Jahr 1999 die Zahl der Meldungen pro Jahr leicht anstieg und danach wieder etwas abfiel. Als Verdachtsfälle von Virusübertragungen wurden neben HIV-, HBV- und HCV-Infektionen auch ein Fall einer EBV-, drei Fälle einer HGV-, 16 Fälle einer CMV- und 30 Fälle einer HAV-Infektion gemeldet.

Die Ergebnisse der Rückverfolgungsverfahren für HCV, HBV und HIV sind in **Abbildung 1** dargestellt. In 20% der HCV-, in 11% der HBV- und in 22% der HIV-Infektionen wurde das eingeleitete Rückverfolgungsverfahren als „nicht beurteilbar“ oder zum Zeitpunkt der Auswertung als „noch nicht abgeschlossen“ bewertet. Ein Rückverfolgungsverfahren hat einen positiven Ausgang, wenn a) bei Spender und Empfänger eine Gensequenzanalyse des Virus vorgenommen wurde und eine Homologie festgestellt werden konnte (gesicherter Zusammenhang), oder wenn b) ein zum Zeitpunkt der Spende negativ getesteter Spender serokonvertiert ist und der Empfänger in einem plausiblen zeitlichen Intervall zur

Ausgabe 4
2005

hämotherapie

Gemeldete Verdachtsfälle von Virusübertragungen 1995 - 2002

HCV gesamt	1460	
Kausalzusammenhang unwahrscheinlich	1055	72%
Positiver Ausgang des Verfahrens	114	8%
HBV gesamt	922	
Kausalzusammenhang unwahrscheinlich	788	86%
Positiver Ausgang des Verfahrens	29	3%
HIV gesamt	222	
Kausalzusammenhang unwahrscheinlich	146	66%
Positiver Ausgang des Verfahrens	27	12%

»
Abbildung 1

Transfusion akut erkrankt (wahrscheinlicher Zusammenhang) oder c) wenn ein zum Zeitpunkt der Spende negativ getesteter Spender serokonvertiert ist und der Empfänger seropositiv ist (möglicher Zusammenhang).

Bei der überwiegenden Mehrzahl der dem PEI gemeldeten Rückverfolgungsverfahren, bei denen der Verdacht einer Virusübertragung geäußert wurde, ließ sich die Virusinfektion nicht auf die angeschuldigte Transfusion zurückführen.

Vom Spender ausgehende Rückverfolgungsverfahren

Im Paragraph 19 Absatz 1 des Transfusionsgesetzes heißt es unter anderem: „Wird von einer Spendeinrichtung festgestellt oder hat sie begründeten Verdacht, dass eine spendende Person mit HIV, mit Hepatitis-Viren oder anderen Erregern, die zu schwerwiegenden Krankheitsverläufen führen können, infiziert ist, ist die entnommene Spende auszusondern und dem Verbleib

vorangegangener Spenden nachzugehen.“.

Im Abschnitt 1.1 des Votum 24 des Arbeitskreises Blut heißt es dazu: „Der *Verdacht* einer HIV-, HBV- oder HCV-Infektion beim Spender ergibt sich aus den Ergebnissen von Untersuchungen an Blut- und Plasmaproben, die anlässlich der Blut-, Plasma- oder Komponentenspende oder als Teil der Freigabe von Quarantäneplasma abgenommen oder auf spezielle Anforderungen gewonnen wurden. Anlass für die Un-

Rückverfolgungsverfahren - Spender (HCV, HBV und HIV)

HCV	2002	8
HCV	2003	13
HCV	bis 11/2004	9
HBV	2002	4
HBV	2003	1
HBV	bis 11/2004	0
HIV	2002	10
HIV	2003	4
HIV	bis 11/2004	12
rückverfolgte Spenden	2002	29
rückverfolgte Spenden	2003	31
rückverfolgte Spenden	bis 11/2004	23

Abbildung 2

**Vom Empfänger
ausgehende Rückver-
folgungsverfahren**

Unter anderem heißt es im Absatz 2 Paragraph 19 des Transfusionsgesetzes dazu: „Wird in einer Einrichtung der Krankenversorgung bei einer zu behandelnden oder behandelten Person festgestellt oder besteht der begründete Verdacht, dass sie durch ein Blutprodukt gemäß Absatz 1 Satz 1 infiziert worden ist,

muss die Einrichtung der Krankenversorgung der Ursache der Infektion unverzüglich nachgehen. Sie hat das für die Infektion oder den Verdacht in Betracht kommende Blutprodukt zu ermitteln und die Unternehmungen entsprechend Paragraph 16 Absatz 2 vorzunehmen. Der pharmazeutische Unternehmer hat zu veranlassen, dass die spendende Person ermittelt und eine Nachuntersuchung empfohlen wird.“.

Weiterführende Regelungen zur Durchführung eines vom Empfänger ausgehenden Rückverfolgungsverfahrens finden sich im Votum 24 des Arbeitskreises Blut. Der begründete Verdacht einer HIV-, HBV- oder HCV-Infektion beim Empfänger durch Blut und Blutprodukte ergibt sich, wenn beim Empfänger eine Infektion nachgewiesen ist und ernstzunehmende Anhaltspunkte dafür bestehen, dass die Infektion durch verabreichte Blutprodukte übertragen wurde. Ergibt



Rückverfolgungsverfahren - Empfänger (HCV, HBV und HIV)

HCV	2002	5
HCV	2003	3
HCV	bis II/2004	0
HBV	2002	5
HBV	2003	2
HBV	bis II/2004	2
HIV	2002	0
HIV	2003	0
HIV	bis II/2004	0
rückverfolgte Blutprodukte	2002	70
rückverfolgte Blutprodukte	2003	37
rückverfolgte Blutprodukte	bis II/2004	37

Abbildung 3

Alle Verfahren wurden abgeschlossen und es konnte jeweils eine vollständige Klärung erreicht werden. Bei zwei Verfahren wurde jeweils ein Spender identifiziert, bei dem der begründete Verdacht einer Infektion bestand und nachweisbar war. In beiden Fällen handelte es sich um eine HBV-Infektion. Im Ergebnis der durchgeführten Rückverfolgungsverfahren ließ sich in dem einen Fall ein wahrscheinlicher Zusammenhang und in dem anderen Fall ein gesicherter Zusam-

menhang der Infektion beim Empfänger und der stattgehabten Transfusion nachweisen. Bei allen anderen Rückverfolgungsverfahren konnte eine Infektionsübertragung durch die angeschuldigten Blutprodukte ausgeschlossen werden. Im Folgenden soll auf die beiden „positiven“ Rückverfolgungsverfahren noch etwas näher eingegangen werden.

Im April 2002 wurde uns die Hepatitis-B-Erkrankung einer Patientin gemeldet. Es wurden uns zwei Ery-

throzytenkonzentrate und zwei gerinnungsaktive quarantäne-gelagerte Plasmen mitgeteilt, die der Patientin während ihres stationären Aufenthaltes im Sommer 2001 transfundiert wurden. Wir führten das eingeleitete Rückverfolgungsverfahren fort und ermittelten die Spender der mitgeteilten Blutkonserven. Bei drei Spendern ließ sich eine Hepatitis-B-Infektion sicher ausschließen.



der ausgehendes Rückverfolgungsverfahren ein und untersuchten alle noch verfügbaren Rückstellproben mittels HBV-Einzel-PCR. Außerdem bestimmten wir Anti-HBc und HBsAg. Die PCR war in fast allen Rückstellproben positiv mit einem wechselnden Titer von minimal 16 bis 81 Genomäquivalenten/ml. Das Anti-HBc war bei allen positiv und das HBsAg immer negativ. Es wurden alle 15 Spenden des Spenders rückverfolgt, wobei die Nachuntersuchung bei vier Empfängern einen positiven Anti-HBc-Befund ergab. Eine mögliche HBV-Übertragung lässt sich nicht mit Sicherheit ausschließen.

Beim Spender wurde außerdem eine Kontrolluntersuchung durchgeführt, die die in den Rückstellproben gefundenen Ergebnisse bestätigten. Der Spender gab an, nie eine Gelbsucht gehabt zu haben. Er erinnerte sich beim näheren Befragen daran, dass ca. 1950 in seiner Familie eine Gelbsucht auftrat, woran auch ein Geschwisterkind verstarb.

Im Rahmen der Untersuchungen zu dem Rückverfolgungsverfahren führten wir eine vergleichende Virussequenzanalyse vom Spender und dem Empfänger, von dem das

Rückverfolgungsverfahren ursprünglich ausging, durch. Die ausgetesteten 402 Basenpaare im S-Gen und 353 Basenpaare im C-Gen zeigten eine volle Übereinstimmung zwischen Empfänger und Spender, so dass die Übertragung der HBV-Infektion durch die Transfusion bewiesen wurde.

Zusammenfassung

Das vom Arbeitskreis Blut empfohlene Rückverfolgungsverfahren stellt ein bewährtes Verfahren mit hoher Compliance dar. Durch Maßnahmen wie zum Beispiel die ärztliche Spenderauswahl, eine hochsensitive und qualitätsgesicherte Infektionsdiagnostik, Quarantänelagerung von gerinnungsaktivem Plasma für die klinische Anwendung, Virusinaktivierung von Plasma für die Herstellung von Plasmaderivaten und auch die Leukozytendepletion werden Infektionsübertragungen durch Blutprodukte weitestgehend verhütet. Mit der Einführung von geeigneten Nukleinsäure-Amplifikationstechniken für den direkten Nachweis der Nukleinsäure transfusionsrelevanter Viren konnte die „diagnostische Fensterphase“ weiter verkürzt werden. So ist bei entsprechendem Vi-

rustiter mittels PCR eine HIV-Infektion bereits nach 11 Tagen, eine HCV-Infektion nach 23 Tagen und eine HBV-Infektion nach 35 Tagen nachweisbar. In der Auswertung der DRK-Forschungsgemeinschaft für die Jahre 1999 bis 2003 ist das Restrisiko bei Transfusionen von Blutprodukten nach Einführung der PCR in Deutschland für Hepatitis C 1 : 20 Mio., für HIV 1 : 18 Mio. und für Hepatitis B 1 : < 500.000.

Die Sicherheit von Blutprodukten hat in Deutschland einen sehr hohen Stand erreicht. Aber auch andere Erkrankungen wie zum Beispiel SARS und West-Nil-Virus-Infektionen haben heute eine Bedeutung bei Transfusionen – weitere können folgen. Man muss dabei bedenken, dass die Sicherheit von Blutprodukten auch immer mehr kostet und diese Kosten dann auch von den Anwendern der Blutprodukte mitgetragen werden müssen.