

Száraz L.¹, Nagy K.², Balogh I.¹

Gyermekkorban végzett hematopoetikus őssejt-transzplantációk európai és hazai gyakorlata az EBMT adatai alapján

¹ KRIO Intézet Zrt., Budapest

² Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház Gyermekegészségügyi Központ, Gyermekhematológiai és Csontvelőtranszplantációs Osztály, Miskolc

A köldökzsinórvér sejtek a csontvelőben lévő vérképző őssejtekkel azonos regenerációs képességgel rendelkeznek, ezért alkalmazásuk a transzplantációban rendkívüli jelentőséggel bír. 1988-ban egy csontvelő elégtelenségben szenvedő fiúnál (Fanconi anémia) történt sikeres köldökzsinórvér átültetés és ezt követte más hematológiai betegségekben az egyre sikeresebb és egyre kiterjedtebb felhasználásuk. Az elmúlt évtizedekben a köldökzsinórvér sejtek transzplantációs előkészítésére és tartós életben tartására biológiai rendszer épült ki laboratóriumokkal, mely lehetővé teszi a sejtek tömeges felhasználását és olyan új módszerek kidolgozását, amelyek a köldökzsinórvér sejtek más szöveti sejtekké történő átalakítását tehetik lehetővé.¹

Az EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation, Európai Véreképző Őssejt Transzplantációs Társaság) adatai szerint 2012-ben 48 (38 európai ill. 10 társult) ország 661 transzplantációs központjában 37 818 hematopoetikus őssejt (HSC) átültetést végeztek. A beavatkozások 59%-a saját őssejt visszaadásával járó (autológ), 41%-a más személytől származó

(allogén) átültetés volt. Az allogén transzplantációkhoz felhasznált minták 23%-ban csontvelőből, 72%-ban perifériás vérből (PBSC) és 5%-ban köldökzsinórvérből származtak. Az esetek 38%-ában a HLA-azonos testvér, 8%-ban egyéb családtag és 54%-ban független donortól származó minta került felhasználásra. A transzplantációk fő indikációi: leukémiák (32%, 95%-ban allogén); limfoid daganatok (non-Hodgkin-limfóma [NHL], Hodgkin-limfóma [HD], plazmasejt rendellenességek [PCD]; 57%, 89%-ban autológ); szolid tumorok (5%, 97%-ban autológ) és nem rosszindulatú betegségek (többségében autoimmun betegség, AID; 6%, 90%-ban allogén) voltak.

Az összesítésben 11 országból 21 központ számolt be arról, hogy kezelt nem vérképzőszervi rendellenességet HSC terápiával (189 kezelés), ahol a beavatkozások indikációi elsősorban szív-és érrendszeri betegségek (152 transzplantációból 140 autológ), neurológiai rendellenességek (20 eset, kizárólag autológ), ill. szöveti regeneráció (9 esetből 7 autológ) voltak. Ezen túlmenően 403 betegnél alkalmaztak GVHD (graft-versus-host disease) megelőzésére ill. kezelésre mesenchymalis stroma sejte-

ket, így vélelmezhetően ezeken a területen is várható az őssejt-kezelések számának hazai emelkedése.

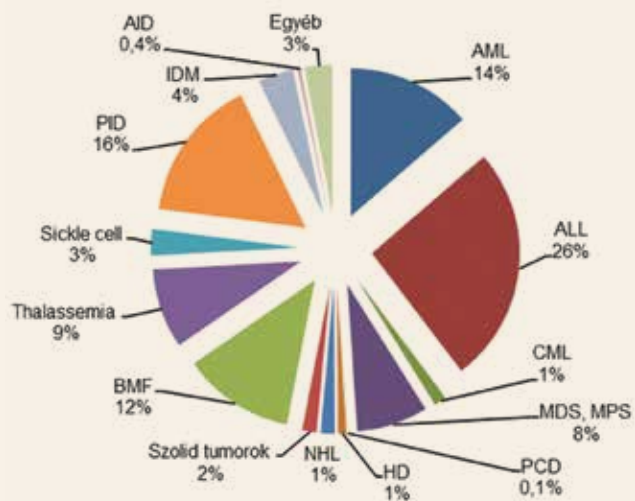
Bár az EBMT 1990 óta gyűjt adatokat, csak a 2012. évben elemezte először külön a 18 év alatti gyermekeken és a felnőtteken a különböző őssejtforrásokkal végzett transzplantációkat, lehetővé téve az adatgyűjtésben részt vevő országok transzplantációs gyakorlatának pontosabb megismerését.²

HSC transzplantációk gyermekkorban

2012-ben összesen 4041 transzplantációt, az összes beavatkozás 11%-át gyermekeken végeztek, melyek 71%-a allogén, 29%-a pedig autológ beültetés volt. Az autológ transzplantációk döntő többségében (92%) perifériás vért, kisebb mennyiségben pedig csontvelőt ill. saját köldökzsinórvért alkalmaztak. Az allogén minták 40%-ban HLA-azonos testvértől ill. ikertestvértől, 12 %-ban egyéb családtagtól és 48%-ban nem családi donortól (független donortól) származtak. Az őssejt eredete allogén transzplantációknál 60%-ban csontvelő, 29%-ban perifériás vér, 11%-ban (316 esetben) köldökzsinórvér volt. A gyermekkorban végzett őssejt kezelések pontos

1. ábra

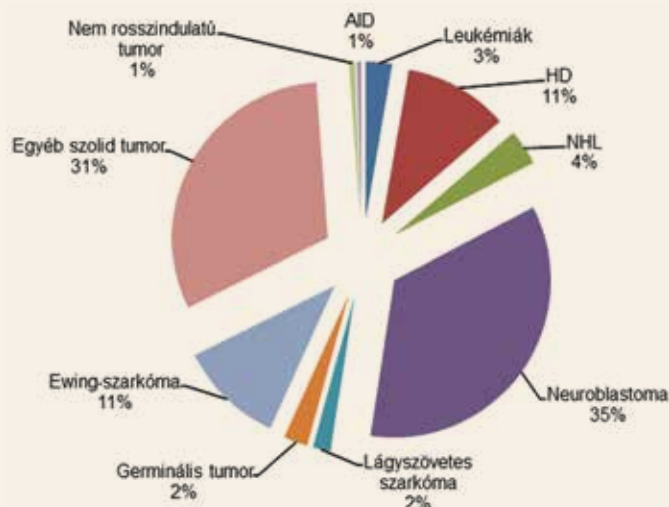
Allogén transzplantációk indikációi Passweg et al. közleménye (2014) alapján.¹



Az alkalmazott rövidítések magyarázata megtalálható a szövegben (kivéve: IDM – öröklött anyagcsere-betegségek).

2. ábra

Autológ transzplantációk indikációi Passweg et al. közleménye (2014) alapján.¹



Az alkalmazott rövidítések magyarázata megtalálható a szövegben

indikációiról az 1. és 2. ábra ad részletes áttekintést (az ábrák 48 ország 109 gyermekgyógyászati központjában végzett 2760 HSCT adatait mutatják).

Az allogén őssejt-transzplantációk fő indikációi: 26%-ban ALL (akut lymphoid leukémia), 14%-ban AML (akut myeloid leukémia), 16%-ban PID (primer immunhiányos betegség) és 12%-ban MDS/MPS (myelodisplasiás szindróma/myeloproliferatív szindróma). Autológ HSCT-ék leggyakoribb indikációi a neuroblasztóma (35%), valamint egyéb szolid tumorok (31%) voltak.

Gyermekkorban az allogén - autológ transzplantációs arány fordított a felnőttéknél megfigyelhető 62%-os autológ túlsúlyhoz viszonyítva, ami egyrészt azzal magyarázható, hogy a veleszületett betegségek csak allogén átültetéssel gyógyíthatók, másrészt az autológ átültetéssel kezelhető malignus vérképzőrendszeri betegségek (lymphomák, myeloma multiplex) gyermekeknél ritkábban fordulnak elő.³

Köldökszínórvér hazai, európai, ill. világvizonylatban történő felhasználása

Az EBMT adatai szerint 2012-ben köldökszínórvér 764 esetben (az összes transzplantáció 5%-a) került felhasználásra: 319 mintát gyermekek és 445 mintát felnőttek kezelésénél alkalmaztak. A köldökszínórvér minták 91%-a független donortól, 8%-a HLA-azonos testvértől, 0,1%-a egyéb családtagtól származott. Hat alkalommal autológ transzplantációt végeztek (három esetben felnőtt páciensnél).

Az EBMT 2011-ről közölt adataihoz viszonyítva a köldökszínórvér, mint őssejtforrás felhasználási aránya csökkent, de a rokon donoros felhasználások száma jelentősen emelkedett (2011-ben 46 esetben került HLA-azonos KZSV felhasználásra).⁴ A független donortól származó köldökszínórvér-transzplantációk 74%-át (511 beültetést) Franciaországban, Spanyolországban, Olaszországban, az Egyesült Királyságban és Hollandiában végezték.

2012-ben öt hazai terápiás központ jelentett adatokat az EBMT-nek, de közülük csak kettőben végeznek gyermekeken őssejt-transzplantációkat (Szent László Kórház, Budapest; B.-A.-Z. megyei Kórház Gyermekegészségügyi Központ, Miskolc).⁵ A két központ adatai alapján hazánk a 10 millió főre jutó köldökszínórvér felhasználások tekintetében igen előkelő – Franciaországgal megegyező – helyre került.²

Amennyiben az európai adatok mellé a világ köldökszínórvér felhasználási adatait állítjuk a BMDW (Bone Marrow Donors Worldwide) összegzése alapján, akkor azt találjuk, hogy a gyermekeken végzett allogén köldökszínórvér transzplantációk száma 2007 óta évente 1250 körül alakul, amelynek 25%-át tehát az európai felhasználás teszi ki. Felnőtteknél növekvő tendencia figyelhető meg a világ éves köldökszínórvér transzplantációiban (2012-ben 2750 transzplantációt végeztek); különösen Japánban és Koreában intenzív a növekedés elsődlegesen a recipiensek kisebb testtömege miatt.⁶

Gyermekek őssejt átültetésének hazai gyakorlata

A csontvelő-transzplantációk indokoltságának szakmai elbírálására és az átültetések sorrendjének eldöntésére létesült a Nemzeti Hemopoetikus Őssejt Gyermek Transzplantációs Bizottság, mely havonta ülésezik a SE II. sz. Gyermekgyógyászati Klinikán. A Bizottság dönt a transzplantáció elvégezhetőségéről és szükség esetén haladéktalanul megindítja az idegen donorkeresést. A Bizottság várolistát vezet (61/2003. (X. 27.) ESzCsM rend. 14. § (1) bek.), mely tartalmazza a transzplantáció szempontjából fontos egészségügyi adatokat, a gyermek egészségi állapotát és annak változását, a transzplantációs központ nevét, a várakozás okát (pl. idegen donor keresése).⁷ Az OVSZ oldalán hozzáférhető az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve az őssejttranszplantációk szakmai szabályairól és indikációkról, amelyben a köldökzsinórvér minták felhasználási köre is nevesítésre került.⁸

- Acut myeloid leukémia (AML)
- Acut lymphoid leukémia (ALL)
- Krónikus myeloid leukémia (CML)
- Non-Hodgkin-lymphoma (NHL)
- Myelodysplasiás szindróma (MDS)
- Súlyos csontvelői elégtelenség (BMF)
- Haemoglobinopathiák súlyos formái
- Súlyos kombinált immundefektus (SCID)
- Wiskott Aldrich szindróma (WAS)
- Súlyos leukocita adhéziós deficiencia
- Krónikus granulomatosis
- X kromoszómahoz kötött lymphoproliferatív szindróma
- Osteopetrosis
- Lizoszomális raktározási betegségek súlyos formái
- Egyéb tárolási betegségek

Bizottsági döntés szükséges az autológ átültetésekhez is szolid tumorok esetén: pl. neuroblastoma, medulloblastoma, Ewing

sarcoma. A Bizottság természetesen a felsorolt indikációktól eltérő eseteket is kivizsgál és dönt a transzplantáció indokoltságáról, de az EU országok etikai alapelveinek megfelelően csak olyan eljárásokat tartanak támogathatónak – Magyarországon és bárhol a világon –, amelyek más EU országokban is engedélyezhetők lennének.⁹

Összefoglalás

A köldökzsinór átültetés nem statikus hanem folyamatosan fejlődő módszere a transzplantációnak. Gyakorlattá vált allogén átültetések esetén a két HLA identikus köldökzsinórvér felhasználása az un. tandem transzplantáció. A köldökzsinórvér sejtek tenyésztésére, a sejtek számának növelésére is egyre biztatóbb kísérletek vannak. Ezen módszerek további fejlesztésére azért van szükség, mert az őssejt-transzplantációra szoruló betegek mindössze 25-30%-a rendelkezik HLA-identikus családi donorral (gyermekknél a kis születésszám miatt kb. 15%) és a betegek kb. egyharmadának találnak megfelelő független donort a világszerte regisztrált ~23 millió donor között. A hazai statisztikák azonban azt mutatják, hogy az idegen donoros transzplantációk aránya gyermekkorban folyamatosan emelkedik: 2004-ben 56%, 2008-ban 71%, 2010-ben 91% volt, vagyis egyre növekvő arányban szorulnak rá a családok független donor keresés gyakran 3-4 hónapig tartó „procedúrájára”, amely az esetek kb. 20%-ában sikertelen.³ Az EBMT 2012-re vonatkozó elemzése azt mutatja, hogy Európában folyamatosan emelkedik a HLA identikus családi donor eredetű köldökzsinórvér minták felhasználása, így lassan nálunk is felértékelődik a családi bankok jelentősége, hiszen a hazai allogén köldökzsinórvér transzplantációk tekintetében már most is igen előkelő helyen vagyunk.

A közösségi bankok és a családi bankok működésének szembeállítására azért helytelen, mert a gyűjtött minták számának emelkedése várhatóan növelni fogja a családi bankok jelenleg még kis mértékű hazai kihasználtságát és lehetőséget ad közös működtetésű közösségi és családi bank létrehozására. Közösségi bank hiányában lassabban ugyan, de a gyűjtött minták számának emelkedése várhatóan tovább fogja növelni a családi bankok jelenleg még kis mértékű hazai kihasználtságát. Az USA-ban folyó autológ klinikai kísérletek, ill. a nem vérképzőszervi rendellenességek (pl. szív-és érrendszeri betegségek) kezelésében elért sikerek talán belátható időn belül kiszélesíthetik a köldökzsinórvér eredetű őssejtek felhasználási területeit.

HIVATKOZÁSOK

1. Gluckman E, Broxmeyer HE, Auerbach AD et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med* 1989, 321: 1174-8.
2. Passweg JR, Baldomero H, Peters J, et al. Hematopoietic SCT Europe: data and trends in 2012 with special consideration of pediatric transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2014;49:744-750.
3. Kriván G, Nagy K. Vérképző őssejt átültetés gyermekkorban. *Orvostovábbképző Szemle Online*. 2013. október 09. 15:10. http://www.otszonline.hu/cikk/verkepzo_ossajt_atultetes_gyermekkorban?w_id=7519 Megtekintés időpontja: 2014.08.05.
4. Passweg JR, Baldomero H, Bregni M, et al. Hematopoietic SCT Europe: data and trends in 2011. *Bone Marrow Transplantation*. 2013;48:1161-1167.
5. Passweg JR, Baldomero H, Peters J, et al. Hematopoietic SCT Europe: data and trends in 2012 with special consideration of pediatric transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. Appendix: <http://www.nature.com/bmt/journal/v49/n6/supinfo/bmt201455s1.html>
6. Querol S. Updating the cord blood unit inventory to meet current needs. *ESH / Eurocord-Ed / Eurocord World Cord Blood Congress IV and Innovative Therapies for Sickle Cell Disease*. 2013.10.24-27. - Monaco, Principauté de Monaco. Konferencia absztrakt kötet, Session V: Cord blood banking
7. Nemzeti Gyermekőssejttranszplantációs Bizottság. http://www.gyermekdaganat.hu/mgygyt/transzplantbizottsag/Megtekintes_idopontja: 2014.08.05.
8. Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve csontvelő (őssejt) transzplantációra való alkalmasság megállapításának szakmai szabályairól. Készítette a Csontvelő Transzplantációs Bizottság. http://www.ovsz.hu/sites/ovsz.hu/files/ossajtdonacio_dokumentum/szakmai_iranyelv_ossajtre.pdf Megtekintés időpontja: 2014.08.05.
9. ETT Elnökség tájékoztatása a magyarországi őssejt-kutatásokról. Készítette az Egészségügyi Tudományos Tanács Elnöksége. <http://www.ett.hu/alltaj/ossajtaj.pdf> Megtekintés időpontja: 2014.08.05.