

5. SPENDERAUSWAHL ZUR ALLOGENEN STAMMZELLTRANSPLANTATION

Autoren: Prof. Dr. med. Martin Bornhäuser, Dresden; Prof. Dr. med. Wolfgang Bethge, Tübingen; Prof. Dr. med. Hermann Einsele, Würzburg; Prof. Dr. med. Guido Kobbe, Düsseldorf; Prof. Dr. med. Nicolaus Kröger, Hamburg; Prof. Dr. med. Stephan Mielke, Würzburg; Dr. Dr. med. Carlheinz Müller Ulm; PD Dr. med. Joannis Mytilineos, Ulm; PD Dr. med. Hellmut Ottinger, Essen; Dr. rer. nat. Constanze Schönemann, Berlin.

Version 1, Stand Juni 2016

5.1 Einleitung

Die vorliegende Leitlinie stellt eine Zusammenfassung des aktuellen Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Immunogenetik (DGI) und der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT) als Fachgremium der DGHO dar (www.DAG-KBT.de oder: www.zkrd.de) [1].

Ziel der Leitlinie ist es, den klinisch tätigen Hämatologen/Internistischen Onkologen einen hierarchischen Algorithmus für die Spenderauswahl an die Hand zu geben. Zusätzlich soll die Wertigkeit von alternativen Transplantatquellen (Nabelschnurblut, haploidente Spender) einfließen. Dabei werden Spenderverfügbarkeit und individuelles Erkrankungsrisiko in Beziehung gesetzt (s. Abbildung 1).

5.2 Grundlagen

5.2.1 Formen der Spendersuche

Es lassen sich 2 Formen der Spendersuche unterscheiden:

- Bei der Familienspendersuche werden bevorzugt die Geschwister des Patienten untersucht. Zur Sicherung der HLA-Haplotypen und deren Segregation sollte eine HLA-Testung der Eltern – soweit vorhanden – durchgeführt werden.
- Bei der Suche nach einem nicht-verwandten Spender wird in nationalen und internationalen Registern bzw. Dateien gesucht.

5.2.2 Akkreditierung des HLA-Labors

Alle HLA-Testungen im Rahmen der Spendersuche müssen in einem Labor durchgeführt werden, das eine EFI-Akkreditierung besitzt [www.efiweb.eu].

5.2.3 Auflösung der HLA-Typisierung

Grundsätzlich werden 2 Typisierungsaufösungen unterschieden:

- Eine HLA-Testung in niedriger Auflösung fordert die eindeutige Angabe des 1. Feldes einer bestimmten HLA-Allel-Bezeichnung.
- Eine HLA-Testung in hoher Auflösung erfordert, dass mindestens die ersten beiden Felder der HLA-Allel-Bezeichnung angegeben werden [2].

HLA-Identität eines Familienspenders liegt dann vor, wenn die betreffenden Individuen verwandt (in der Regel Geschwister) sind und aufgrund der Segregation der elterlichen HLA-Haplotypen mindestens der Genorte HLA-A, -B und -DRB1 die Identität des vollständigen MHC zwischen Spender und Empfänger sichergestellt ist.

HLA-Kompatibilität im Rahmen der Suche nach einem unverwandten Spender liegt vor, wenn in der molekularen Typisierung die Genorte HLA-A, -B, -C, -DRB1 und -DQB1-Allele bei Spender und Patient übereinstimmen. Von „vollkompatibel“ oder „10/10-kompatibel“ wird gesprochen, wenn alle o.g. Allele übereinstimmend sind. Dem gegenüber kann bei einem Allel-Mismatch von einer 9/10-teilkompatiblen Situation gesprochen werden, obgleich die Morbidität und Mortalität, falls es sich nicht um ein DQB1 Mismatch handelt, etwas höher ist.

5.2.4 Crossmatch zum Nachweis Donor-spezifischer Antikörper (DSA)

Bei Wahl eines Spenders (verwandt oder unverwandt) mit HLA-Differenzen zum Patienten sollte durch geeignete Antikörpersuchtests beim Patienten nach Antikörpern gegen Spenderzellen gesucht werden. Bei Nachweis von für das Mismatch relevanten HLA-Antikörpern sollte eine Crossmatch-Analyse durchgeführt werden. Diese Ergebnisse sollten bei der Spenderwahl berücksichtigt werden. Sofern keine alternativen Spender von gleicher Akzeptanz bei positivem Crossmatch vorliegen, kann die Gabe von Rituximab (off-label) oder die Durchführung einer Plasmapherese vor der Transplantation erwogen werden, um eine primäre Abstoßung zu vermeiden.

5.2.5 Bestätigungstypisierung

Bei bzw. nach der Spendersuche vor allogener Stammzelltransplantation (Blut und Knochenmark; SZT) müssen die HLA-Testresultate von Patient und potentiell verwandten oder unverwandten Spender an jeweils im zeitlichen Abstand neu gewonnenen Blutproben bestätigt werden, um eine Probenverwechslung zu vermeiden (Bestätigungstypisierung).

5.3 Die Spendersuche in der Familie

5.3.1 Suche in der Kernfamilie

Bei Eltern und Geschwistern erfolgt in der Regel die Testung der Gene HLA-A, -B, -C und -DRB1 in niedriger Auflösung.

Bei der Identifikation eines geeigneten Spenders, insbesondere bei älteren Patienten, sollte auch berücksichtigt werden, dass neben dem Verwandtschaftsgrad auch das Alter des Spenders eine relevante Determinante des Outcomes darstellt. Das bedeutet, dass ein jüngerer, nicht-verwandter Spender gegenüber einem älteren, erwachsenen Geschwisterspender eine zumindest äquivalente Alternative darstellen kann [3].

Eine Sondersituation liegt bei eineiigen Zwillingen vor. In diesem Fall besteht neben der HLA-Identität eine weitgehende genetische Identität, so dass bei einer syngenen Transplantation von Knochenmark oder peripheren Blutstammzellen einerseits nicht mit Abstoßung und GvHD gerechnet werden muss, andererseits aber auch kein GvL-Effekt besteht. Je nach Patienten- und Krankheitssituation kann der eineiige Zwilling des Patienten als Spender günstig oder weniger geeignet sein [4,5,6].

5.3.2 Ausdehnung der Spendersuche auf die erweiterte Familie

Wenn innerhalb der Kernfamilie kein kompatibler Spender vorhanden ist und auch die internationale Suche nach einem nicht-verwandten Spender erfolglos blieb, kann es sinnvoll sein, die Spendersuche auf die erweiterte Familie auszudehnen. Das kann auch schon parallel zur Suche nach einem nicht-verwandten Spender geschehen, wenn dort die Aussichten auf Erfolg sehr gering sind.

5.4 Suche nach nicht-verwandten Spendern

Der Auftrag zur immungenetischen Spendersuche, d.h. die Einleitung der Suche nach einem HLA-kompatiblen, nicht-verwandten Spender, muss von einer im Bereich der internistischen oder pädiatrischen Hämatologie/Onkologie tätigen ärztlichen Person erteilt werden, die den Patienten behandelt oder mitbehandelt. Die Indikationsstellung ist mit einem Transplantationszentrum abzustimmen, in das der Patient im Falle einer Transplantation überwiesen werden soll. Falls Zweifel über die Indikation zur SZT bestehen ist der Patient dort vorzustellen. Die immungenetischen Spendersuchen werden ausschließlich von Sucheinheiten ausgeführt, die vom ZKRD akkreditiert und mit ihm vertraglich verbunden sind.

Bei vielen Patienten ist die schnelle Transplantation von entscheidender prognostischer Bedeutung. Bei anderen kann sich das für eine Suche zur Verfügung stehende Zeitfenster durch die klinische Entwicklung kurzfristig verändern. Daher ist eine enge Kooperation und stetige Kommunikation zwischen der Sucheinheit und der jeweiligen Transplantationseinheit im gesamten Verlauf der Spendersuche notwendig.

5.5 Krankheitsrisiko

Grundsätzlich sollte bei der Spender- und Transplantatauswahl das Vorliegen einer nicht-malignen Erkrankung von einer malignen Erkrankung (z.B. schwere aplastische Anämie) abgegrenzt werden. Darüber hinaus sollte der natürliche Verlauf der Erkrankung, aktuelle Therapiemöglichkeiten, sowie Proliferationskinetik und Rezidivrisiko einbezogen werden [7,8] [s.a. Kapitel 4. Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation].

5.6 Auswahl nicht-verwandter Spender

Konkrete Spenderauswahl erfolgt endgültig durch ärztliche Leitung der entsprechenden Transplantationseinheit.

5.6.1 Auswahl nach Grad der HLA-Kompatibilität

Als „Goldstandard“ zur optimalen Spenderauswahl gilt die hochauflösende Typisierung von Patient und Spender für HLA A, B, C, DRB1 und DQB1, was bei vollständiger Übereinstimmung einem in 10 von 10 Allelen gematchten Spender entsprechen würde. Eine gesteigerte Mortalität nach allogener SZT wurde für Antigen- und Allel-Disparitäten für A-, B-, C- und DRB1 beschrieben [7,9]. Ist es nicht möglich, zeitnah einen solchen Spender zu identifizieren, so können je nach Krankheitsrisiko auch Spender mit singulären HLA-Differenzen herangezogen werden. Arbeiten aus den USA ziehen die Relevanz von HLA-DQB1 bei der Stammzelltransplantation in Zweifel [10], sodass insbesondere solitäre HLA-DQB1-Differenzen wohl zumindest ein geringeres Risiko mit sich bringen.

Die aktuelle Datenlage rechtfertigt darüber hinaus die Einbeziehung der Konstellation von HLA-DPB1 in die Spenderauswahl, falls mehrere 10/10- oder 9/10-kompatible Spender zur Verfügung stehen, wobei dann den Spendern mit „permissiven HLA-DPB1-Differenzen“ der Vorzug gegeben werden sollte [11,12].

Auch bei nicht ganz eindeutiger Datenlage sollte ein Allel-Mismatch dem Antigen-Mismatch vorgezogen werden. Bei Nicht-Vorhandensein eines passenden (mindestens 9/10) Fremd-oder Familienspenders sollten alternative Stammzellquellen wie haploidentische Spender und Nabelschnurblut Berücksichtigung finden.

5.6.2 Weitere Kriterien

Da die Priorisierung von Spendern mit der gleichen Zahl von HLA-Differenzen nach der Art dieser Differenzen kaum möglich ist, werden häufig andere Kriterien herangezogen.

Geschlechterkonstellation

Frühere Hinweise aus der KMT von CML-Patienten legen nahe, dass weibliche Spender für männliche Patienten ein höheres GvHD-Risiko mit sich bringen und deswegen bei Vorhandensein eines männlichen Spenders zweite Priorität sind [13]. Ob sich das allerdings auf die Transplantation von Patienten mit aggressiven malignen Erkrankungen und andere Formen der allogenen Transplantation übertragen lässt, ist noch offen. Insbesondere scheinen Schwangerschaften bei weiblichen Spendern das Risiko für GvHD und transplantationsassoziierte Mortalität zu erhöhen. Deshalb sollten unter weiblichen Spendern solche ohne stattgehabte Schwangerschaften bevorzugt werden [14]. Bei Patienten mit nicht-malignen Erkrankungen (ausgenommen schwere Immundefekte) überwiegt das Abstoßungsrisiko, so dass ein geschlechtsidentischer Spender bevorzugt werden sollte.

Spenderalter

Bei erwachsenen Spendern sollten jüngere bevorzugt herangezogen werden, auch wenn die Datenlage nicht ganz eindeutig ist und es deswegen unklar ist, wie stark der Einfluss des Spenderalters bei verschiedenen Risikokonstellationen ist [14]. Gegebenenfalls kann auch einem jungen, nicht-verwandten Spender gegenüber einem deutlich älteren Geschwisterspender bei älteren Patienten der Vorzug gegeben werden [3]. Für Familienspender gibt es keine Altersgrenzen.

CMV-Konstellation

Für einen CMV-negativen Patienten sollte möglichst ein CMV-negativer Spender, für einen CMV-positiven Patienten ein CMV-positiver Spender herangezogen werden [15].

5.6.3 Besonderheiten bei der Beurteilung von Nabelschnurblutpräparaten

Die Beurteilung der HLA-Kompatibilität von Nabelschnurblutpräparaten beruht zunächst auf einer niedrigen Auflösung für die Genorte HLA-A und -B und einer hohen Auflösung für HLADRB1, so dass die Präparate nach ihrer n/6-Kompatibilität priorisiert werden. Entsprechend einer größeren retrospektiven Analyse [16] sollte auch die Einbeziehung von HLA-C in niedriger Auflösung sowie die Akzeptanz von HLA-Differenzen erwogen werden, die nicht-vererbten mütterlichen Merkmalen (NIMA) entsprechen [17]. Bei gleicher HLA-Kompatibilität werden die Präparate mit höherer Zellzahl bevorzugt. Dies erfolgt in der Praxis meist aufgrund der Zahl der kernhaltigen Zellen (TNC), kann aber inzwischen auch aufgrund der Zahl der CD34+-Zellen erfolgen. Auch Nabelschnurblutpräparate mit 1 oder 2 HLA-Differenzen (5/6- bzw. 4/6-Kompatibilität) werden heute routinemäßig zur Transplantation herangezogen. Auch hier sollte mittels eines Antikörpersuchtests untersucht werden, ob der Patient donorspezifische Antikörper gegen die HLA-Merkmale des teilkompatiblen Nabelschnurpräparats trägt.

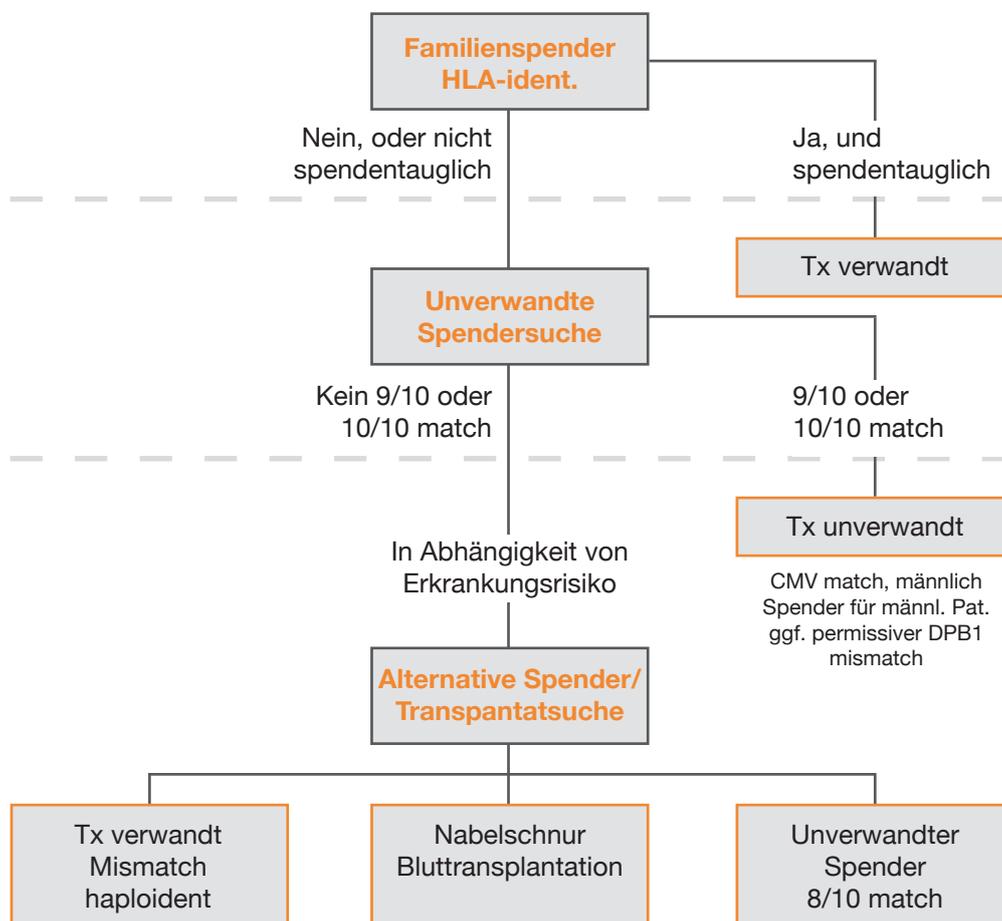
Bei Nabelschnurblut-Doppeltransplantationen werden auch Präparate mit unterschiedlichen HLA-Differenzen

verwendet, wobei die oben angegebenen Kompatibilitätskriterien zwischen jedem Präparat und dem Patienten erfüllt sein müssen. Ob dieselben Kompatibilitätskriterien auch zwischen den Präparaten gelten sollten, ist noch nicht erwiesen.

5.7 Haploidenter Spender

Nach den aktuellen klinischen Erfahrungen kann bei Patienten, bei denen kein HLA-identischer Familienspender und kein HLA-kompatibler unverwandter Spender vorhanden ist, alternativ ein haploidenter Spender mit negativem Crossmatch zum Einsatz kommen. Prozedural kann die haploidente Transplantation nach kompletter oder selektiver ex-vivo T-Zell-Depletion des Transplantates [18,19], in-vivo T-Zell-Depletion beispielsweise mit ATG oder Alemtuzumab [20] oder nach Anwendung von hochdosiertem Cyclophosphamid nach Transplantation eines unmanipulierten Transplantates erfolgen [21].

Abbildung 1: Algorithmus zur Spenderauswahl



Je nach Erfolg der Suche nach einem verwandten Spender, muss frühzeitig die Indikation zur Suche nach einem unverwandten Spender eingeleitet werden. Bei intermediärem Risiko wird ein 10/10 oder 9/10 HLA-kompatibler, unverwandter Spender zur Transplantation empfohlen. Bei Hochrisikoerkrankung sollte bei negativer Fremdspendersuche eine Abwägung bezüglich der Durchführung einer haploidenten, 8/10 HLA-kompatiblen bzw. Nabelschnurblut-Transplantation erfolgen [s.a. Kap. 4. Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation].

Literatur

1 Muller C, Mytilineos J, Ottinger HD, et al. German consensus 2013 on immunogenetic donor selection criteria in allogeneic stem cell transplantation. *Transfusionsmedizin*. 2014;4:190-196.

- 2 Nunes E, Heslop H, Fernandez-Vina M, et al. Definitions of histocompatibility typing terms. *Blood*. 2014; 99(23):e180-e183.
- 3 Kröger N, Zabelina T, de Wreede L, et al. Allogeneic stem cell transplantation for older advanced MDS patients: improved survival with young unrelated donor in comparison with HLA-identical siblings. *Leukemia*. 2013;27:604-609.
- 4 Kröger N, Brand R, van Biezen A, et al. Stem cell transplantation from identical twins in patients with myelodysplastic syndromes. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35:37-43.
- 5 Bashey A, Perez WS, Zhang MJ, et al. Comparison of twin and autologous transplants for multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14:1118-1124.
- 6 Weiden PL, Flournoy N, Thomas ED, et al. Antileukemic effect of graft-versus-host disease in human recipients of allogeneic-marrow grafts. *N Engl J Med*. 1979;300:1068-1073.
- 7 Flomenberg N, Baxter-Lowe LA, Confer D, et al. Impact of HLA class I and class II high-resolution matching on outcomes of unrelated donor bone marrow transplantation: HLA-C mismatching is associated with a strong adverse effect on transplantation outcome. *Blood*. 2004;104:1923-1930.
- 8 Furst D, Muller C, Vucinic V, et al. High-resolution HLA matching in hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective collaborative analysis. *Blood*. 2013;122:3220-3229.
- 9 Petersdorf EW, Anasetti C, Martin PJ, et al. Limits of HLA mismatching in unrelated hematopoietic cell transplantation. *Blood*;104:2976-2980.
- 10 Lee SJ, Klein J, Haagenson M, et al. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood*. 2007;110:4576-4583.
- 11 Fleischhauer K, Shaw BE, Gooley T, et al. Effect of T-cell-epitope matching at HLA-DPB1 in recipients of unrelated-donor haemopoietic-cell transplantation: a retrospective study. *Lancet Oncol*. 2012;13:366-374.
- 12 Shaw BE, Marsh SG, Mayor NP, Russell NH, Madrigal JA. HLA-DPB1 matching status has significant implications for recipients of unrelated donor stem cell transplants. *Blood*. 2006;107:1220-1226.
- 13 Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet*. 1998;352:1087-1092.
- 14 Kollman C, Spellman SR, Zhang MJ, et al. The effect of donor characteristics on survival after unrelated donor transplantation for hematologic malignancy. *Blood*. 2016;127:260-267.
- 15 Ljungman P, Brand R, Hoek J, et al. Donor cytomegalovirus status influences the outcome of allogeneic stem cell transplant: a study by the European group for blood and marrow transplantation. *Clin Infect Dis*. 2014;59:473-481.
- 16 Eapen M, Rocha V, Sanz G, et al. Effect of graft source on unrelated donor haemopoietic stem-cell transplantation in adults with acute leukaemia: a retrospective analysis. *Lancet Oncol*. 2010;11:653-660.
- 17 van Rood JJ, Stevens CE, Smits J, Carrier C, Carpenter C, Scaradavou A. Reexposure of cord blood to noninherited maternal HLA antigens improves transplant outcome in hematological malignancies. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106:19952-19957.
- 18 Aversa F, Terenzi A, Tabilio A, et al. Full haplotype-mismatched hematopoietic stem-cell transplantation: a phase II study in patients with acute leukemia at high risk of relapse. *J Clin Oncol*. 2005;23:3447-3454.
- 19 Reisner Y, Hagin D, Martelli MF. Haploidentical hematopoietic transplantation: current status and future perspectives. *Blood*. 2011;118:6006-6017.
- 29 Patriarca F, Luznik L, Medeot M, et al. Experts' considerations on HLA-haploidentical stem cell transplantation. *Eur J Haematol*. 2014;93:187-197.
- 21 Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using non-myeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14:641-650.