

Trends in der Blutstammzellspendersuche

Zusammenfassung

Die allogene Blutstammzelltransplantation ist eine kurative Behandlungsoption für eine Vielzahl von lebensbedrohlichen Erkrankungen des blutbildenden Systems. Durch die Verbesserung der Behandlungs- und Spendersuchstrategien sowie durch die Verfügbarkeit einer zunehmend großen Zahl an unverwandten Blutstammzellspendern weltweit hat sich diese Behandlungsform von einem experimentellen Verfahren zu einem klinischen Routineverfahren entwickelt. Die Entschlüsselung des menschlichen Genoms hat über technologischen Fortschritt hier in den letzten 20 Jahren zu erheblichem Wissenszuwachs geführt, der sich in der Weiterentwicklung der Spenderauswahlstrategien widerspiegelt. In diesem Übersichtsartikel erläutern wir die Veränderungen und Entwicklungen in der Spendersuche für die unverwandte Blutstammzelltransplantation unter verschiedenen Gesichtspunkten.

Summary

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is a curative treatment option for a variety of life-threatening diseases of the hematopoietic system. Through the improvement of treatment protocols and donor search strategies as well as the availability of increasingly large numbers of unrelated blood stem cell donors worldwide, this form of treatment has evolved into a clinical routine procedure. The decoding of the human genome has led to a significant increase in knowledge over the last 20 years, which promoted changes in donor typing and selection strategies over time. In this review article, we summarize and explain changes and developments in the search of donors for unrelated blood stem cell transplantation under various aspects.

Die allogene Blutstammzelltransplantation ist eine lebensrettende Behandlungsform für schwerwiegende Erkrankungen des blutbildenden Systems. Bei einer Blutstammzellspende werden gesunde Stammzellen von freiwilligen Spenderinnen und Spendern entnommen und ähnlich einer Bluttransfusion über die Vene des Patienten transfundiert. Dafür können die Blutstammzellen direkt aus dem Knochenmark, nach Gabe des Wirkstoffes G-CSF mittels Apherese oder aus Nabelschnurblut gewonnen werden. Diese gesunden Blutstammzellen finden den Weg ins Knochenmark des Patienten, nisten sich dort ein, teilen sich und stellen so ein gesundes blutbildendes System im Patienten her. Neben dieser Gabe von fremden (allogenen) Blutstammzellen können bei bestimmten Erkrankungen auch die körpereigenen (autologen) Blutstammzellen entnommen und nach einer Chemotherapie wieder zurück transfundiert werden. Seit den Anfängen in den 60er-Jahren des letzten Jahrhunderts haben Fortschritte in der begleitenden klinischen Behandlung, der Immunsuppression und der Diagnostik der Gewebemerkmale (HLA-Merkmale) dazu geführt, dass die Blutstammzelltransplantation von einem experimentellen Verfahren zu einem klinischen Routineverfahren übergegangen ist. Besonders bei akuten Leukämien mit hohem Risiko stellt die Blutstammzelltransplantation oft die Behandlung der ersten Wahl dar. Insbesondere die Initiativen zur Registrierung von unverwandten Blutstammzellspendern weltweit ist eine Erfolgsgeschichte, die es ermöglicht, Patienten und Patientinnen zu helfen, die über keinen geeigne-

ten Familienspender verfügen. Seit den Anfängen in den 80er-Jahren des letzten Jahrhunderts sind heute mehr als 42 Millionen freiwillige unverwandte Blutstammzellspenderinnen und Blutstammzellspender weltweit registriert, davon allein in Deutschland mehr als zehn Millionen. Spender in Deutschland stellen also rund ein Viertel des Gesamtbestands im WMDA-Netzwerk dar (World Marrow Donor Association, <https://statistics.wmda.info/>, Stand 06/2024). Um den geeignetsten Spender zu finden, ist es notwendig international vernetzt zu sein und bei Bedarf auch im Ausland suchen zu können. Dies ist oft notwendig bei Patienten mit seltenen Merkmalen oder bei Patienten, die einen Migrationshintergrund haben. Dieses Netzwerk für die Blutstammzellspendersuche und die Kommunikation zwischen deutschen Spenderdateien, Sucheinheiten, Transplantationszentren und internationalen Spenderregistern wird auf nationaler Ebene vom ZKRD (Zentrales Knochenmarkspender-Register für die Bundesrepublik Deutschland gemeinnützige GmbH), einem Tochterunternehmen des DRK-Blutspendedienstes Baden-Württemberg – Hessen mit Sitz in Ulm übernommen. Die Prozesse zur Spenderauswahl sind entsprechend dem Stand der Wissenschaft und Technik im Fluss und unter kontinuierlicher Weiterentwicklung. Eine aktuelle Übersicht zum Stand und zu den Trends in der Blutstammzellspendersuche haben wir für Sie in den folgenden Abschnitten zusammengestellt.

ENTWICKLUNGEN WELTWEIT UND IN EUROPA

Mit Beginn der Blutstammzelltransplantation als Therapieform stand nur die Spende aus Knochenmark (KM) zur Verfügung. Die Sammlung von Blutstammzellen aus dem peripheren Blut des Spenders (periphere Blutstammzellpräparate, PBSZ) kam seit den 90er-Jahren des letzten Jahrhunderts als für den Spender weniger belastende Methode hinzu. Eine weitere Blutstammzellquelle ist die Transplantation von Nabelschnurblut (NB), welche in Deutschland allerdings nur eine untergeordnete Rolle spielt. Alle drei Methoden haben für Patienten spezifische Vor- und Nachteile. Mit Beginn der 2000er-Jahre nahm jedoch vor allem der Anteil der PBSZ-Transplantationen stark zu. Weltweit werden aktuell knapp 80 % der allogenen Spenden mit PBSC durchgeführt, während auf KM und NB jeweils 11 % bzw. 9 % entfallen (WMDA Global Trends Report). Als Spender und Spenderinnen standen lange Zeit nur Geschwisterspender mit komplett identischen HLA-Merkmalen zur Verfügung. Dies hat sich vor allem mit Beginn der Typisierung mittels Sequenzanalyse der HLA-Merkmale deutlich gewandelt. Molekulargenetische Methoden ermöglichen eine genauere, schnellere

und kostengünstigere Bestimmung der HLA-Merkmale. Dadurch konnte die Zahl der registrierten Blutstammzellspenderinnen und Spender erheblich gesteigert und die Typisierung in besserer Qualität und mit höherem Informationsgehalt durchgeführt werden. Nicht verwandte Spender und Spenderinnen stellen mittlerweile den größten Anteil im Spenderpool dar, aber auch die Transplantation mit Blutstammzellen von Verwandten, die nur zur Hälfte HLA-ident (haploident) sind, hat im letzten Jahrzehnt dank neuer Methoden zur Vermeidung unerwünschter Immunreaktionen (Transplantat-gegen-Empfänger-Unverträglichkeit / GvHD) deutlich zugenommen. Neuere Daten zeigen, dass die haploidente Transplantation mittlerweile vergleichbare Ergebnisse zeigt wie die nicht verwandte Transplantation. Zahlreiche Patientinnen und Patienten mit seltenen HLA-Merkmalen, die keinen passenden Geschwisterspender haben und für die kein geeigneter nicht verwandter Spender gefunden werden kann, haben durch diese moderne haploidente Transplantation nun eine gute Behandlungsoption. Fälle von Patienten, für die kein geeigneter Spender gefunden werden kann, sind heutzutage die absolute Ausnahme.

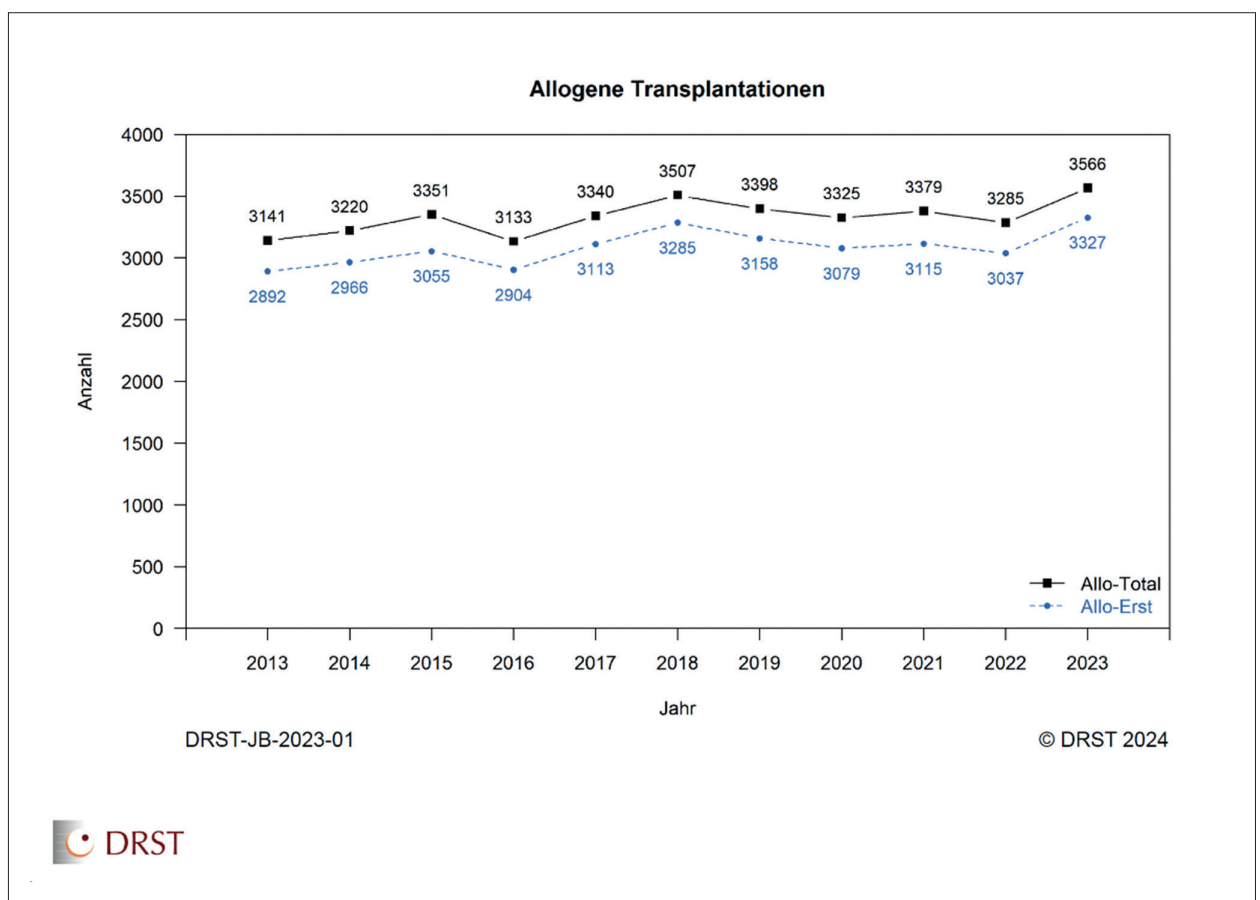


Abbildung 1: Entwicklung der allogenen Transplantationen in Deutschland bis 2023 (Abbildung mit freundlicher Genehmigung des DRST; Deutsches Register für hämatopoetische Blutstammzelltransplantation und Zelltherapie)²

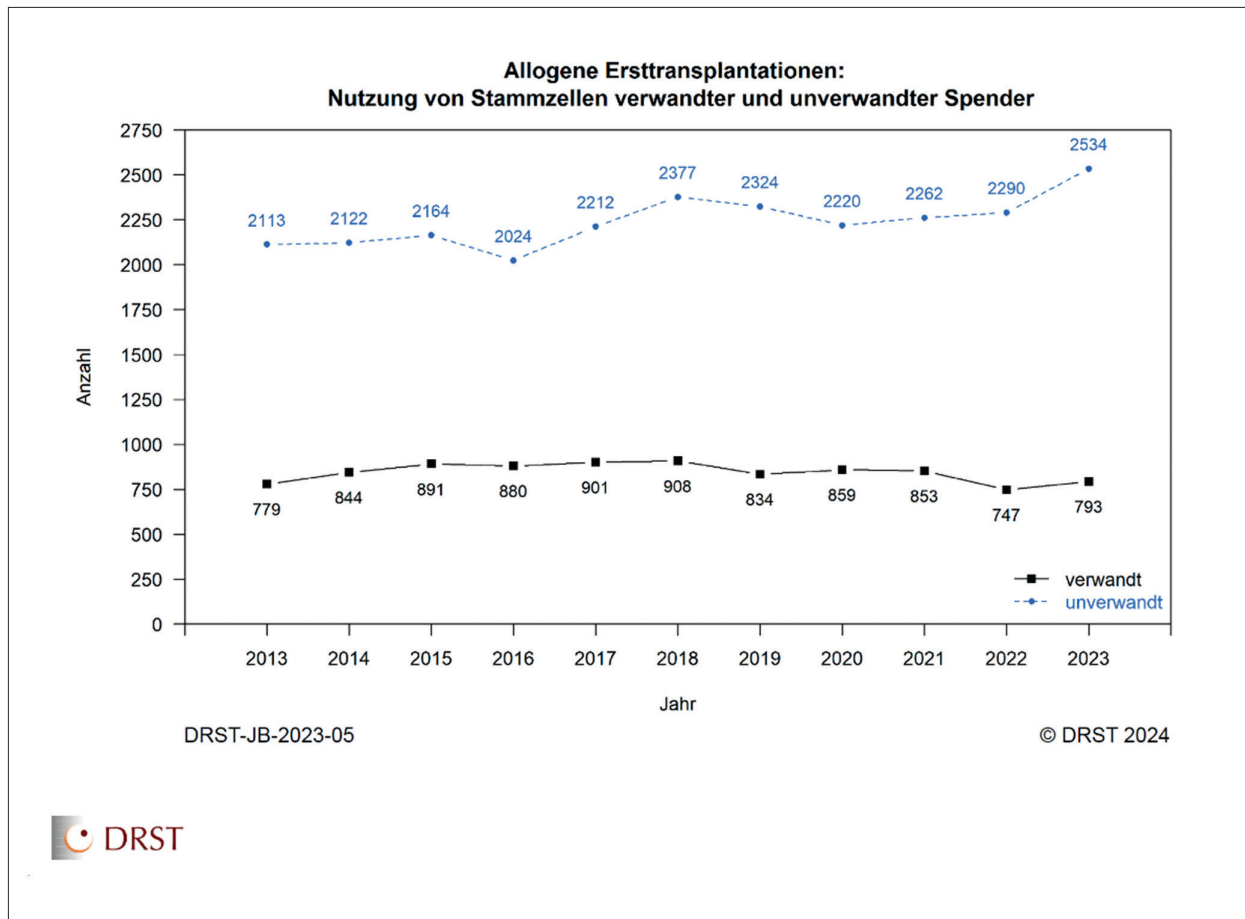


Abbildung 2: Nutzung verwandter und unverwandter Spender bis 2023 (Abbildung mit freundlicher Genehmigung des DRST; Deutsches Register für hämatopoetische Blutstammzelltransplantation und Zelltherapie)²

BLUTSTAMMZELLTRANSPLANTATIONEN IN DEUTSCHLAND BASIEREND AUF DRST-ZAHLEN

Blutstammzelltransplantationen werden in Deutschland im Deutschen Register für hämatopoetische Blutstammzelltransplantation und Zelltherapie e.V. (DRST, <https://www.drst.de>) erfasst. Im Jahr 2023 wurden dort 3.566 allogene Blutstammzelltransplantationen erfasst. Über die letzten zehn Jahre gemittelt ergibt sich hierdurch eine leichte Zunahme von ca. 1,4 % pro Jahr (**Abb. 1**). Im gleichen Zeitraum wurden 3.596 autologe Ersttransplantationen durchgeführt, was einem leichten Zuwachs von 1,7 % pro Jahr über die letzten zehn Jahre entspricht. Bezogen auf die Einwohnerzahl gehört Deutschland in Europa neben den Beneluxstaaten, der Schweiz und Italien zu den Nationen mit der höchsten Transplantationsrate, was als Folge einer fortschrittlichen medizinischen Versorgung gesehen werden kann. In diesem Zusammenhang ist auch von Bedeutung, dass in Deutschland viele Patienten keinen passenden Familienspender haben und auf unverwandte Blutstammzellspender angewiesen sind. Im Schnitt wird nur bei 25 % der Transplantationen ein ver-

wandter Spender genutzt, in den übrigen Fällen wird auf einen unverwandten Spender aus einem nationalen oder internationalen Register zurückgegriffen (**Abb. 2**). Da, wie schon erwähnt, in Deutschland eine große Menge potenzieller Spender (> 10 Mio.) zur Verfügung stehen, ist der Weg über unverwandte Spender meist möglich und wird entsprechend genutzt. Nabelschnurblut, das in Nabelschnurblutbanken eingefroren bereitgehalten wird, ist ebenfalls eine Möglichkeit der Transplantation, wenn kein Familienspender vorhanden ist, verliert jedoch zunehmend an Bedeutung, da meist ein passender Fremdspender vorliegt oder ein haploidenter Familienspender vorgezogen wird. So wurden 2023 nur zwei Nabelschnurbluttransplantationen in Deutschland durchgeführt.

BLUTSTAMMZELLSPENDERSUCHE IN DEUTSCHLAND ZKRD-ZAHLEN

Seit 2013 haben sich die Spenderzahlen in Deutschland nahezu verdoppelt auf aktuell über zehn Millionen (**Abb. 1**). Möglich wurde dieser starke Anstieg durch neue Technologien in der Spendertypisierung, die nun

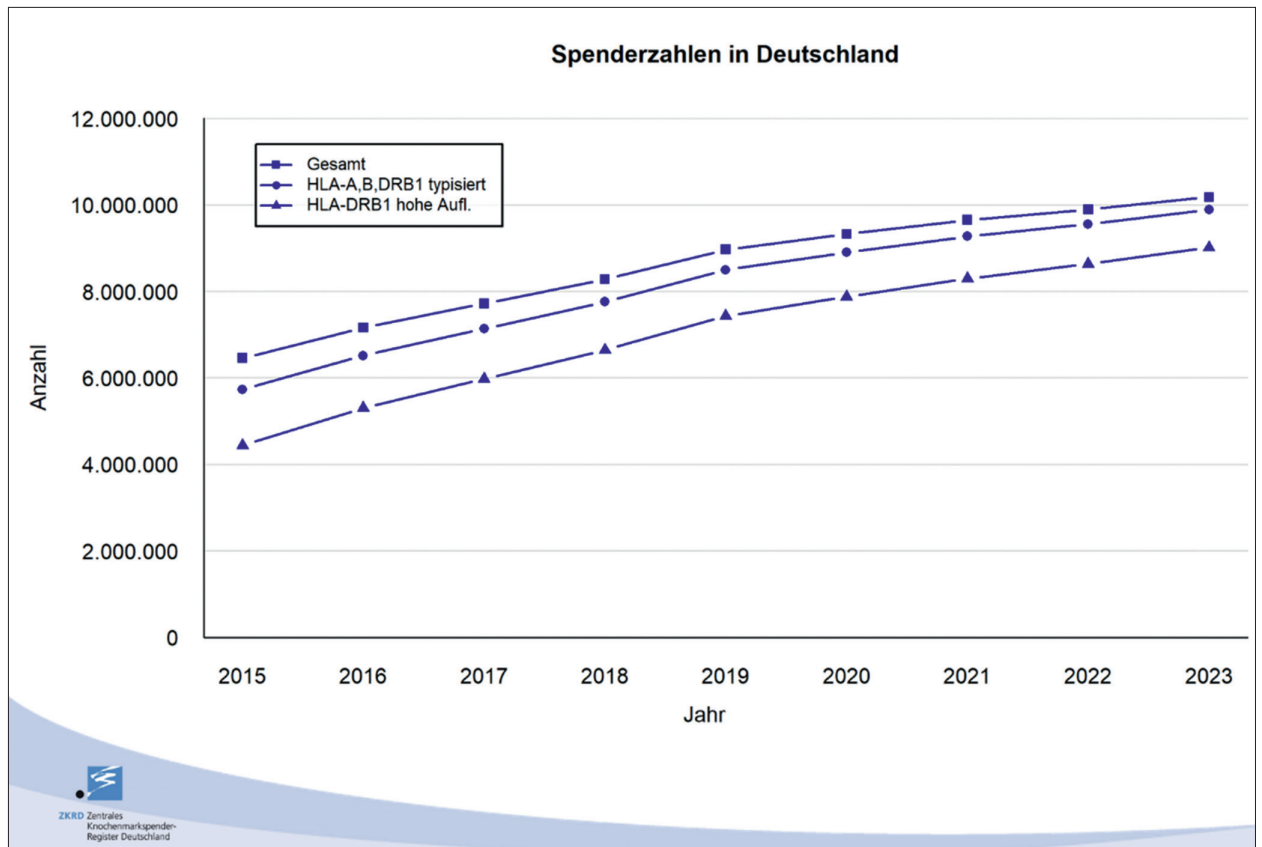


Abbildung 3: Entwicklung der Spenderzahlen in Deutschland bis 2023 (Abbildung mit freundlicher Genehmigung des Zentralen Knochenmarkspenderregisters Deutschland)³

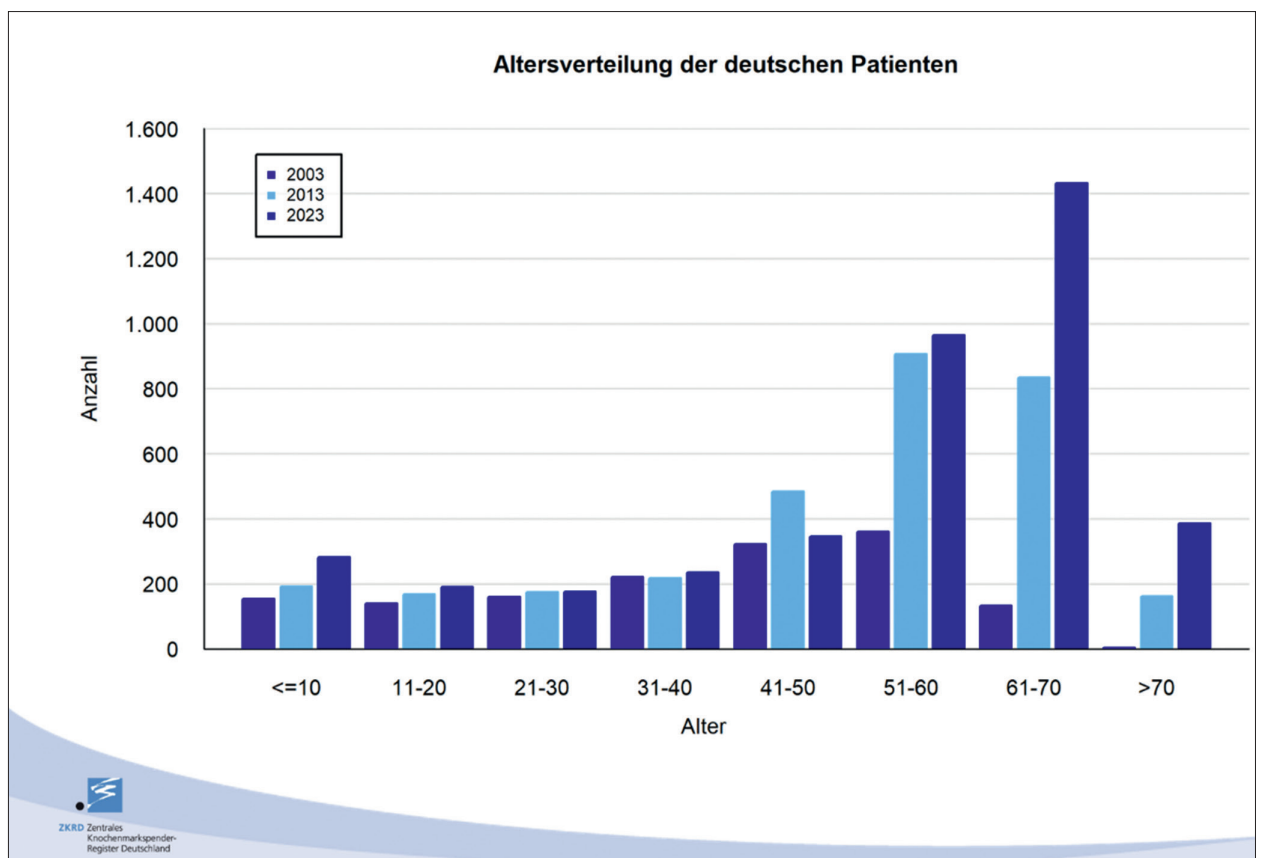


Abbildung 4: Altersverteilung deutscher Patienten 2003, 2013 und 2023 (Abbildung mit freundlicher Genehmigung des Zentralen Knochenmarkspenderregisters Deutschland)³

über *Next Generation Sequencing Technologie* durchgeführt wird, was zu einer deutlichen Reduktion der Kosten und Erhöhung des möglichen Probendurchsatzes geführt hat. Heutzutage werden fast alle Neuspender schon initial entsprechend klinischen Qualitätsstandards durchgeführt, sodass zeitraubende Zusatz- oder Nachtestungen entfallen können. Die Altersverteilung der Spender weist einen Altersgipfel im Bereich zwischen 50 und 60 Jahren auf, der demographiebedingt ist. Wissenschaftliche Untersuchungen haben ergeben, dass Blutstammzelltransplantationen von jüngeren Spendern zu besseren Ergebnissen führen, sodass verstärkt junge Spender bis 25 Jahren typisiert werden, was zu einem zweiten Altersgipfel bei Spendern zwischen 25 und 35 Jahren geführt hat. Die Lebenswahrscheinlichkeit zu Spenden beträgt für junge Männer zwischen 18 und 20 Jahren rund 6 %, für junge Frauen knapp 2 % und nimmt mit zunehmendem Spenderalter ab. In Summe haben die deutschen Dateien von allen Nationen weltweit die größte Anzahl an Spendern und liegen damit sogar noch vor den USA. Jährlich werden für deutsche Patienten knapp 4.000 Blutstammzellspendersuchen durchgeführt. Diese Zahl liegt etwas höher als die Zahl der tatsächlich durchgeführten Transplantationen, da nicht jede Suche zwangsläufig zur Transplantation führt. Aufgrund der großen Zahl an Spendern in Deutschland werden deutsche Spender häufig auch für ausländische Patienten angefragt. In 2021 waren das rund 30.000 Suchen, die meisten davon aus den USA. Dies resultiert in einer erheblichen Zahl von Blutstammzellspenden für ausländische Patienten. Von allen in Deutschland durchgeführten Blutstammzellspenden sind rund zwei Drittel für ausländische Patienten bestimmt. Bemerkenswert ist darüber hinaus, dass die gesamte Zunahme der Blutstammzelltransplantationen in Deutschland vor allem durch die Zunahme bei Patienten über 60 Jahre bestimmt wird (**Abb. 4**). Dies ist ein Ergebnis der verbesserten Sicherheit und Verträglichkeit dieser Therapieform durch Optimierungen der Behandlungsstrategien sowie risikoadaptiertes Vorgehen. Weiterhin gilt aber der Grundsatz, dass die Blutstammzelltransplantation aufgrund der Nebenwirkungen für ältere Patienten belastender ist als für junge Patienten.

SPENDERAUSWAHLKRITERIEN

Klassische HLA-Merkmale

Die klassischen HLA-Merkmale haben entscheidenden Einfluss auf den Erfolg der Blutstammzelltransplantation. Sie werden unterteilt in Moleküle der HLA-Klasse I und der HLA-Klasse II. HLA-Klasse-I-Merkmale sind die Geneprodukte von HLA-A, -B, und -C. Diese sind auf allen kernhal-

tigen Zellen des Körpers sowie auf Blutplättchen zu finden. Sie dienen der Erkennung von pathologisch veränderten Körperzellen durch das Immunsystem, die dann von diesem mitsamt den korrespondierenden Pathogenen eliminiert werden. Die HLA-Klasse-II-Merkmale sind die Geneprodukte HLA-DR, HLA-DQ und HLA-DP. HLA-Klasse-II-Moleküle sind nur auf bestimmten Immunzellen zu finden – den antigenpräsentierenden Zellen (APC). Diese APCs können mittels der HLA-Klasse-II-Moleküle extrazelluläre Pathogene binden und auf ihrer Zelloberfläche präsentieren. Sie sind in der Lage durch Interaktion mit T-Helferzellen antikörperproduzierende Zellen (B-Lymphozyten) des Immunsystems zu aktivieren. Im Setting einer Transplantation von Fremdgewebe bzw. allogenen Blutstammzellen können auch die HLA-Merkmale des Spenders vom Immunsystem des Patienten als „fremd“ erkannt werden, sodass das Immunsystem des Patienten Spendergewebe attackiert, was zu Abstoßungen führen kann. Bei einer Blutstammzelltransplantation tritt auch der umgekehrte Fall auf: Das neu entstandene Immunsystem aus Spenderzellen im Patienten erkennt Patientengewebe als „fremd“. Dieses Spenderimmunsystem kann dann die Körperzellen des Patienten attackieren, was zur Entwicklung einer akuten oder chronischen Transplantat-gegen-Empfänger-Erkrankung führen kann. Um dieses Risiko zu mindern, wird eine möglichst vollständige Übereinstimmung der HLA-Merkmale bei der Transplantation von Blutstammzellen angestrebt und eine wirksame immunsuppressive Behandlung zeitweise notwendig.

In Deutschland werden im Rahmen von Blutstammzelltransplantationen und meist auch schon bei der initialen Registrierung von unverwandten Blutstammzellspendern die HLA-Merkmale HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 und HLA-DPB1 standardmäßig typisiert. Die klassischen HLA-Merkmale werden meist gemeinsam in Blöcken vererbt, jeweils ein Merkmalssatz vom Vater und einer von der Mutter. Dies ist bedingt durch Kopplungen zwischen den HLA-Merkmalen, die man als Haplotypen bezeichnet. Besonders stark ausgeprägt sind diese Kopplungen zwischen HLA-B und HLA-C, sowie zwischen HLA-DRB1 und HLA-DQB1. Dieser Umstand erleichtert die Suche nach Blutstammzellspendern, wenn die Spender beispielsweise nur für HLA-A, HLA-B und HLA-DRB1 typisiert sind. Durch die starken Kopplungen ist die Wahrscheinlichkeit vorhersagbar, mit der potenzielle Spender an nicht initial getesteten Genorten mit dem Patienten übereinstimmen. In Familien genügt für ein erstes Screening der Familienangehörigen sogar die orientierende Typisierung von HLA-A, -B und -DRB1, da in der Familie die Chance der Übereinstimmung für die übrigen Loci aufgrund der Vererbung mit hoher Wahrscheinlichkeit ableit-

bar ist. Die starke Kopplung zwischen den HLA-Merkmalen kann zudem für die Plausibilitätsprüfung von HLA-Typisierungen verwendet werden. Seltene Kopplungen oder das Fehlen eines Kopplungspartners können hierbei ein Hinweis für eine fehlerhafte HLA-Typisierung sein. In Ulm werden die Häufigkeitsverteilungen der Haplotypen daher standardmäßig für die Auswertung aller HLA-Typisierungen herangezogen.

HLA-DPB1

HLA-DPB1 wird erst seit einigen Jahren systematisch in die Bewertung der Histokompatibilität miteinbezogen. Die Kopplung von HLA-DPB1 mit den übrigen Molekülen eines Haplotyps ist relativ schwach. Daher sind in der unverwandten Blutstammzelltransplantation auch bei sonst kompletter Übereinstimmung oft Differenzen vorhanden. Für die Bewertung dieser Differenzen wird ein Modell basierend auf der Immunogenität der Differenzen herangezogen, von dem gezeigt werden konnte, dass es prognostisch relevant ist¹. Nach diesem Modell werden alle HLA-DPB1 Merkmale in drei Gruppen eingeteilt. Wenn Spender und Empfänger Merkmale der gleichen Gruppen aufweisen, werden diese als permissiv (verträglich) bezeichnet, wenn Spender und Empfänger Merkmale aus unterschiedlichen Gruppen aufweisen, werden diese als non-permissiv (nicht verträglich) bezeichnet. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass Empfänger, die ein HLA-DPB1-identisches oder aber zumindest -verträglich gematchtes Blutstammzelltransplantat erhalten haben, ein deutlich verringertes Risiko für die Entwicklung einer Transplantat-gegen-Empfänger-Erkrankung haben im Vergleich zu Patienten, die ein HLA-DPB1-unverträgliches Transplantat erhalten hatten. Insgesamt machen Spender, die mit den Empfängern HLA-DPB1-ident oder -verträglich gematcht sind, insgesamt 70 % des Spenderpools aus. Die Anwendung dieses Modells hat sich dadurch auch in der Klinik in den letzten zehn Jahren als zusätzliches Auswahlkriterium immer mehr durchgesetzt.

HLA-Immunisierungen

Durch (Organ-) Transplantationen oder Bluttransfusionen können sich im Patienten Antikörper gegen fremde HLA-Moleküle bilden. Auch im Rahmen von Schwangerschaften können Frauen Antikörper gegen die vom Vater auf das Kind vererbten HLA-Merkmale ausbilden. Im Falle einer Transplantation mit einem HLA-differenten Spender können HLA-Antikörper, die gegen das Spender-HLA gerichtet sind, das Anwachsen des Transplantats hinauszögern oder sogar zu einem Transplantatversagen führen. Liegen HLA-Differenzen zwischen Patient und Spender vor, sollte der Patient oder die Patientin daher vor Transplantation auf das Vorliegen von donorspezifischen Anti-

körpern (DSA) hin untersucht werden (Deutscher Konsensus 2021 zur Spenderauswahl für die allogene Blutstammzelltransplantation, <https://dag-hszt.de>). Im ersten Schritt erfolgt üblicherweise ein Screening auf das Vorhandensein von Antikörpern gegen HLA-Klasse-I- oder HLA-Klasse-II-Moleküle im Patientenserum. Bei positiven Ergebnissen werden dann in einem zweiten Schritt die vorliegenden HLA-Antikörper identifiziert. Liegen Antikörper gegen HLA-Merkmale des Spenders oder der Spenderin vor, kann dies eine Kontraindikation für die Transplantation mit Blutstammzellen des entsprechenden Spenders sein. Die Reaktion der HLA-Antikörper gegen das Fremd-HLA ist *ex vivo* jedoch oftmals nur schwer abzuschätzen. Je stärker die Reaktion im Antikörpersuchtest, desto stärker fällt voraussichtlich die Reaktion im Patienten aus. Es wurden jedoch Fälle berichtet, bei denen trotz des Vorliegens spenderspezifischer HLA-Antikörper im Patienten kein negativer Einfluss auf das Anwachsen des Transplantats erkennbar war. Es wird daher immer das Durchführen einer Kreuzprobe zwischen Patient und Spender empfohlen. Zeigt diese Kreuzprobe eine positive Reaktion gegen den Spender, besteht eine Kontraindikation für eine Transplantation mit dem betreffenden Spender.

Es stehen verschiedene Methoden zur Durchführung eines HLA-Antikörpersuchtests zur Verfügung. Klassisch kann der *Lymphozytotoxizitätstest* (LCT) durchgeführt werden, bei dem das Patientenserum zu einem definierten Panel aus Lymphozyten mit bekannten HLA-Merkmalen hinzugegeben wird. Nachteile dieser Methode sind die vergleichsweise geringe Sensitivität sowie die Limitation der Diversität der HLA-Merkmale im Panel. Vorteile des LCT-Assays sind die Einfachheit der Durchführung, der geringe apparative Bedarf sowie die kurze Bearbeitungszeit. Eine höhere Sensitivität weisen Methoden wie der *Enzyme-linked Immunosorbent Assay* (ELISA) oder Bead-basierte Assays auf, bei denen HLA-Moleküle auf definierten Positionen einer Testplatte (ELISA) oder auf speziell gefärbten Kunststoffpartikeln (Beads) aufgebracht sind und nach Zugabe des Patientensersums die im Serum vorhandenen HLA-Antikörper über Fluoreszenzsignale ausgelesen werden können. Nachteile dieser Methoden sind die vergleichsweise hohen Kosten für Reagenzien und Geräte.

Weitere Auswahlkriterien

Weitere Auswahlkriterien sind die Parameter Spenderalter, CMV-Status des Patienten und des Spenders, das Spendergeschlecht und in ggf. auch die Blutgruppe.

Mit jedem Anstieg des Spenderalters um zehn Jahre reduziert sich das Fünf-Jahres-Überleben des Patienten

um ca. 5,5 %. Nach der HLA-Kompatibilität ist damit das Spenderalter das zweitwichtigste Kriterium bei der Spenderauswahl. Als am besten geeignet gelten Spender bis zu einem Alter von 35 Jahren, wobei im Familiensetting der volljährige Spender oder ggf. der einwilligungsfähige Jugendliche gegenüber einem minderjährigen Spender zu bevorzugen ist.

Eine Reaktivierung einer Cytomegalovirusinfektion (CMV) beim Patienten nach Transplantation, also in einer Phase der Immunschwäche, beeinflusst stark die Morbidität sowie die Mortalität. Für einen CMV-seronegativen Patienten wird daher häufig ein CMV-negativer Spender gesucht. Dies verhindert eine mögliche Infektion des Patienten durch viruspositive Zellen des Spenders. Bei seropositiven Patienten wird im umgekehrten Fall ein ebenfalls seropositiver Spender gesucht. Hintergrund ist die Vorstellung, dass bei einer möglichen Reaktivierung von CMV im Patienten, die im Transplantat vorhanden virus-spezifischen Immunzellen des Spenders einen immunologischen Schutz liefern können.

In der wissenschaftlichen Literatur gibt es Berichte, dass die Kombination weiblicher Spender und männlicher Patient mit einem erhöhten immunologisch bedingten Transplantationsrisiko verbunden sein könnte. Der Effekt ist aber wohl eher schwach und stellt keine grundsätzliche Transplantationsbarriere dar. Dennoch hat das Spendergeschlecht in der Praxis einen Einfluss auf die Spenderauswahl. Von Seiten der Transplantationszentren werden häufig männliche Spender gewählt, da in der Regel konstitutionsbedingt mehr Blutstammzellen gewonnen werden können. Diese Überlegungen spielen aber nur eine Rolle, wenn mehrere gleichwertige Spender zur Verfügung stehen.

In der Organtransplantation ist die Übereinstimmung der AB0-Blutgruppen zwischen Empfänger und Spender ein sehr wichtiges Kriterium. Bei Blutstammzelltransplantationen haben AB0-Inkompatibilitäten eine nachgeordnete Bedeutung. Es gibt Studien, die ein verlangsamtes Anwachsen des Blutstammzelltransplantats, ein leicht erhöhtes Mortalitäts- und / oder ein erhöhtes GvHD-Risiko mit einer vorliegenden AB0-Inkompatibilität in Verbindung bringen. Dabei scheinen vor allem die Bildung der Plättchen und der Neutrophilen beeinträchtigt zu sein. Die Patienten zeigten zudem einen verlängerten Bedarf für Erythrozyten- und Plättchentransfusionen im Vergleich zu AB0-kompatiblen Blutstammzelltransplantationen. Die Effekte sind insgesamt eher schwach. Stehen jedoch mehrere gleichermaßen geeignete Spender zur Verfügung, empfiehlt der Deutsche Konsensus zur Spender-

auswahl einen AB0-kompatiblen Spender auszuwählen.

ERFAHRUNGEN DER SUCHEINHEIT ULM

Mit Einzug der molekulargenetischen Methoden zur HLA-Typisierung und vor allem durch die stete Weiterentwicklung dieser Methoden ist der weltweit zur Verfügung stehende Spenderpool hochaufgelöst typisierter Spender sprunghaft angewachsen. Heutzutage bietet die Sequenzierung mittels *Next Generation Sequencing Technologie* (NGS) eine hohe Typisierungsqualität bei gleichzeitig guter Automatisierbarkeit. Sie ist daher im Hochdurchsatz kostengünstig durchführbar. Mittlerweile werden die meisten neuen Spender bereits bei der Registrierung in klinischer Qualität typisiert, was die Versorgung von Patienten verbessert und die Identifikation von passenden Spendern beschleunigt, weil zeitraubende Zusatztestungen entfallen können.

HLA-Kompatibilität

In der unverwandten Spendersuche ist das Ziel einen Spender zu finden, der an allen zehn Hauptmerkmalen mit dem Patienten übereinstimmt. Vor 15 Jahren konnte solch ein optimaler Spender in rund 62 % der Fälle gefunden werden. 31 % der Patienten wurden mit einem Spender transplantiert, der eine einzelne HLA-Differenz zum Empfänger aufwies und für 7 % der Patientinnen und Patienten stand nur ein Fremdspender mit zwei HLA-Differenzen zur Verfügung. Ab 2011 konnten bereits in mehr als 70 % der Fälle ein HLA-identer Fremdspender gefunden werden und die Anzahl der Spender mit zwei HLA-Differenzen sank deutlich auf einen Anteil von nur noch 2 % ab. Heutzutage können für 80 % der Patientinnen und Patienten komplett passende optimale Fremdspender gefunden werden. Die Anzahl der Transplantationen mit zwei HLA-Differenzen konnte weiter gesenkt werden und beträgt nun noch etwa 1 % und belegt die kontinuierliche Verbesserung der Versorgung von Patienten über die Jahre.

Suchdauer

Die Suchdauer in der Fremdspendersuche wird besonders dann bedeutsam, wenn die Indikation für die Transplantation durch schnell fortschreitende Erkrankungen sehr dringlich ist und wird dadurch zu einem Faktor, der die Heilungschance der Patienten beeinflusst. Auch in Bezug auf die Suchdauer gibt es kontinuierliche Verbesserungen. Sie verkürzt sich stetig. Betrug sie Anfang der 2000er noch durchschnittlich 62 Tage (Median 20 Tage), so wird heutzutage bereits nach durchschnittlich 22 Tagen (Median 12 Tage) der erste Spender bestätigt.

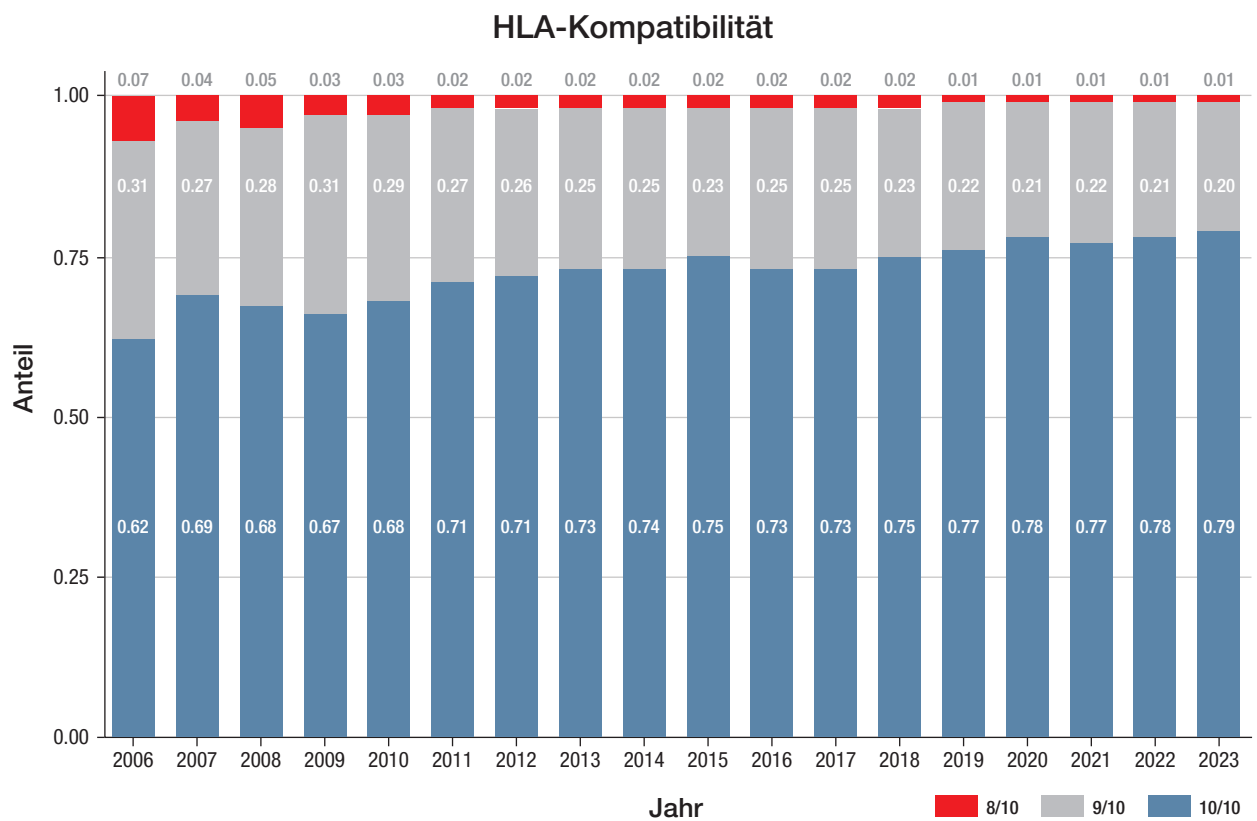


Abbildung 5: Entwicklung der Anteile vollkompatibler Spender (10/10), Spender mit einer Differenz (9/10) und Spender mit zwei Differenzen (8/10) bis 2023 bei Suchen der Sucheinheit Ulm

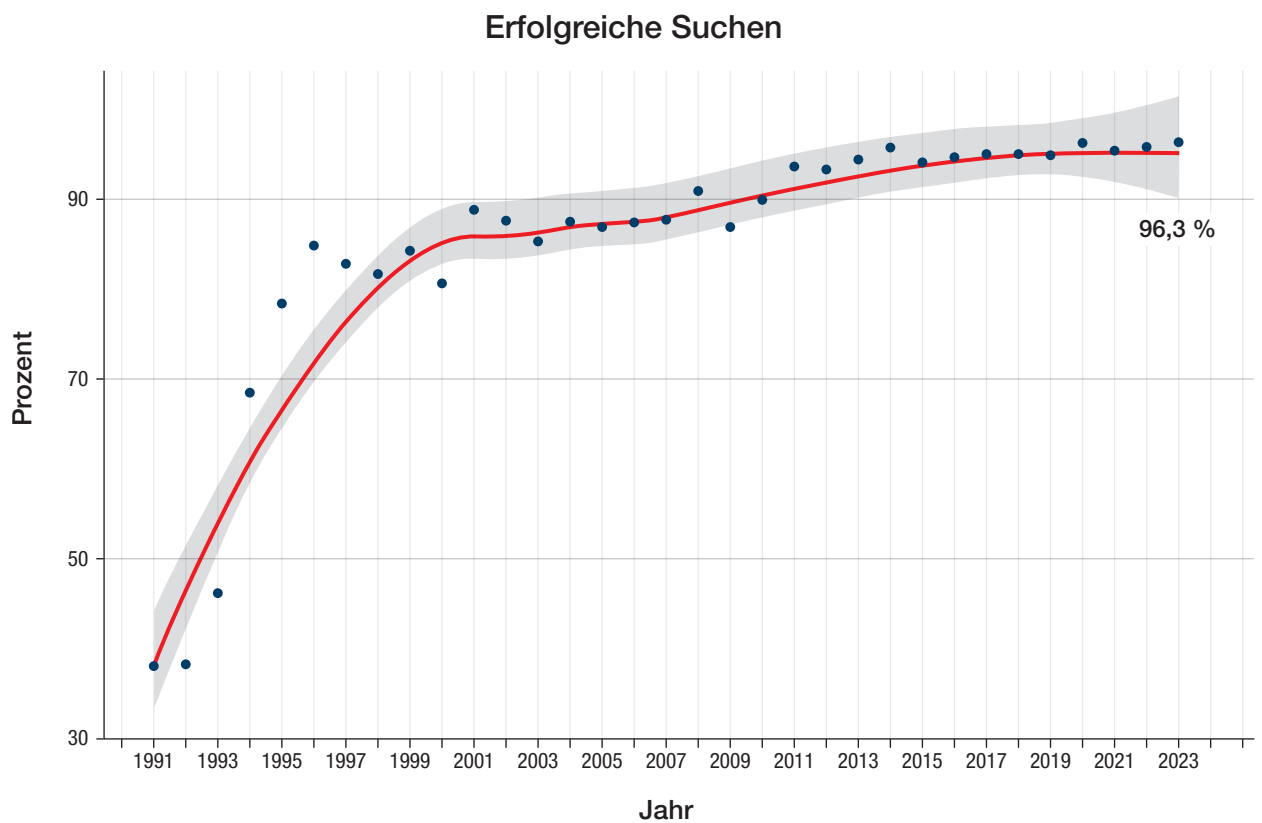


Abbildung 6: Anteil der Suchen bis 2023 bei denen mindestens ein akzeptabler Spender gefunden werden konnte

Erfolgsrate der Spendersuche

Als erfolgreich wird eine Suche definiert, wenn es gelingt, mindestens einen für das Transplantationszentrum akzeptablen Spender zu finden. Dies kann besonders bei Patienten mit seltenen HLA-Merkmalen schwierig sein. Die Zunahme an weltweit verfügbaren, gut typisierten Spendern hat sich hier besonders stark ausgewirkt. Anfang der 90er Jahre war nur etwa jede zweite Suche erfolgreich. Die Erfolgsraten stiegen jedoch bis in die 2000er Jahre stark an und lagen bis Mitte des ersten Jahrzehnts bereits bei rund 87 %. Aktuell kann in 96 % aller Fälle ein unverwandter Blutstammzellspender gefunden werden (**Abb. 6**).

AUSBLICK

Das Ziel, die allogene Blutstammzelltransplantation verträglicher und sicherer zu machen, ist ein Forschungsschwerpunkt, der von zahlreichen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern in der ganzen Welt vorangetrieben wird. Inwiefern dabei genetische Parameter außerhalb der bereits beschriebenen HLA-Merkmale einen Einfluss auf den Erfolg der Blutstammzelltransplantation haben, ist noch im Fluss. Die HLA-DR-Moleküle DRB3, DRB4 und DRB5 sind aktuell nicht Teil des Algorithmus zum HLA-Matching, wurden jedoch in einigen Studien mit einem erhöhten Risiko zur Entwicklung einer GvHD assoziiert. Auch Antikörper gegen die DRB3-/4-/5-Moleküle

scheinen einen negativen Effekt auf das GvHD-Risiko und die Mortalität zu haben. Es ist wahrscheinlich, dass diese Merkmale in Zukunft an Bedeutung gewinnen. Die den HLA-Klasse-I-Molekülen ähnlichen Proteine HLA-E und MICA konnten ebenfalls mit einer erhöhten GvHD-Rate in Verbindung gebracht werden. Hier ist die Relevanz noch nicht hinreichend gesichert, um die Bedeutung für die Praxis abzuschätzen. Auch KIR-Moleküle stehen wiederum im Verdacht, die Immunantwort nach einer Blutstammzelltransplantation zu beeinflussen, jedoch sind praktisch nutzbare Erkenntnisse hier für die unverwandte Blutstammzelltransplantation noch nicht in Sicht. Insgesamt bleibt das Forschungsfeld rund um die allogene Blutstammzelltransplantation sehr aktiv und führt zu kontinuierlichen Verbesserungen in der Versorgung der Patienten.

Die Autoren



Dr. biol. hum. Christine Neuchel
Gruppenleiterin Stammzellspenderdatei Süd
DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg –
Hessen
c.neuchel@blutspende.de



PD Dr. med. Daniel Fürst
Ärztlicher Leiter Stammzellspenderdatei Süd
DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg –
Hessen
d.fuerst@blutspende.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum
Download unter: www.drk-haemotherapie.de