

Deutscher Konsensus 2013

zur immungenetischen Spenderauswahl für die allogene Stammzelltransplantation

C. R. Müller^{1,4}, J. Mytilineos^{1,2,5}, H. Ottinger⁶, R. Arnold^{3,7}, P. Bader^{3,8}, D. Beelen^{3,6},
M. Bornhäuser^{3,9}, P. Dreger^{3,10}, T. Eiermann^{1,11}, H. Einsele^{3,12}, I. Faé^{2,13}, G. Fischer^{1,13},
M. Füssel^{1,14}, E. Holler^{3,15}, G. Holzberger^{2,16}, P. Horn^{1,17}, N. Kröger^{3,18}, M. Lindemann^{2,17},
C. Seidl^{1,18}, B. Spriewald^{2,19}, C. Süsal^{2,20}, R. Blasczyk^{1,2,21}, J. Finke^{3,22}

- 1 Kommission Stammzelltransplantation der Dt. Gesellschaft für Immungenetik
- 2 Vorstand der Dt. Gesellschaft für Immungenetik
- 3 Vorstand der Dt. Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation
- 4 Zentrales Knochenmarkspender-Register Deutschland, Ulm
- 5 Institut für klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik gGmbH, Ulm
- 6 Klinik für Knochenmarktransplantation, Universitätsklinikum Essen
- 7 Medizinische Klinik – Hämatologie und Onkologie, Charité Universitätsmedizin Berlin
- 8 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Frankfurt am Main
- 9 Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden
- 10 Medizinische Klinik, Innere Medizin V, Uniklinikum Heidelberg
- 11 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
- 12 Medizinische Klinik und Polyklinik II, Universitätsklinikum Würzburg
- 13 Institut für Blutgruppenserologie und Transfusionsmedizin, Universität Wien
- 14 DKMS Life Science Lab GmbH, Dresden
- 15 Abteilung Hämatologie Onkologie, Klinik der Universität Regensburg
- 16 Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie,
DRK-Blutspendedienst Hessen gGmbH, Kassel
- 17 Institut für Transfusionsmedizin, Universitätsklinikum Essen
- 18 Interdisziplinäre Klinik für Stammzelltransplantation,
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
- 19 Medizinische Klinik 5 Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Erlangen
- 20 Institut für Immunologie, Universität Heidelberg
- 21 Institut für Transfusionsmedizin, Medizinische Hochschule Hannover
- 22 Medizinische Universitätsklinik, Abt. Innere Medizin I, Universitätsklinikum Freiburg

1. Einleitung

Der vorliegende Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Immungenetik (DGI) und der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT) definiert einerseits klare Empfehlungen, die auf einer breiten Übereinstimmung in der deutschen Fachwelt in der Stammzelltransplantation basieren, und andererseits einen sinnvollen Korridor für individuelle ärztliche Entscheidungen in Bereichen, die in einer schnelleren Entwicklung begriffen sind oder bei denen die Evidenzlage weniger klar ist.

Er ist nach 1996, 1999 und 2006 [1 – 3] der vierte Konsensus dieser Art. Die aktuelle Überarbeitung war erforderlich, da die vor einigen Jahren noch sehr heterogene Definition und Bewertung der HLA-Kompatibilität vor allem im Hinblick auf die hohe Auflösung der HLA-Klasse I Genorte sich deutlich standardisiert hat, die Familienspendersuche klarer herausgearbeitet und alternative Stammzellquellen (haploidentischer Spender, Nabelschnurblut) und weitere aktuelle Entwicklungen adäquater berücksichtigt werden sollten [4].

2. Grundsätzliches

2.1. Formen der Spendersuche

Es lassen sich zwei Formen der Spendersuche unterscheiden:

- Bei der *Familienspendersuche* werden bevorzugt die Geschwister des Patienten untersucht. Zur Sicherung der HLA-Haplotypen und deren Segregation muss eine HLA-Testung der Eltern – soweit vorhanden – durchgeführt werden.
- Bei der *nicht verwandten Spendersuche* werden Spender in nationalen und internationalen Registern bzw. Dateien gesucht. Hierzu gehört auch die Suche nach einem geeigneten Nabelschnurblutpräparat.

Auch für die immungenetischen Analysen ist es sinnvoll, an der Unterscheidung zwischen verwandten und nicht verwandten Spendern festzuhalten, da der Nachweis der HLA-Identität in der Kernfamilie mit weniger aufwendigen Tests als in der nicht verwandten Bevölkerung geführt werden kann [5].

2.2. HLA-Labor

Alle HLA-Testungen im Rahmen der Spendersuche müssen in einem Labor durchgeführt werden, das eine EFI-Akkreditierung besitzt [5, 6]. In diesem Dokument ist bei allen Verweisen auf eine EFI-Akkreditierung zu beachten, dass EFI für die Spendersuche innerhalb der Familie, die Typisierung nicht verwandter Spender, die Antikörpersuche und die Kreuzprobe vor einer Stammzelltransplantation jeweils separate Akkreditierungskategorien fordert.

Die Entscheidung über die Bewertung und ggf. Wiederholung von Vortypisierungen nichtverwandter Spender aus anderen Einrichtungen liegt bei der leitenden Person des für die Suche

verantwortlichen Labors. Diese kann insbesondere dann angezeigt sein, wenn der Zeitpunkt und der damalige Akkreditierungsstatus des Labors nicht bekannt sind.

2.3. Nomenklatur

Alle Befunde über HLA-Testergebnisse müssen EFI-konform unter Verwendung der WHO-Nomenklatur [7, 8] übermittelt werden. Im Bereich der nicht verwandten Spendersuche sind eventuell verbliebene Ambiguitäten zusätzlich in einer für die elektronische Übertragung geeigneten Codierung nach den Empfehlungen der WMDA [9, 10] anzugeben.

Grundsätzlich werden zwei Typisierungsaufösungen unterschieden. Eine HLA-Testung *in niedriger Auflösung* fordert die eindeutige Angabe des ersten Feldes einer bestimmten HLA-Allelbezeichnung. Eine HLA-Testung *in hoher Auflösung* erfordert, dass mindestens die ersten beiden Felder der HLA-Allelbezeichnung angegeben werden [11]. Dabei wird es als ausreichend erachtet, für HLA-Klasse I Genorte Exon 2 und 3 und für HLA-Klasse II Genorte Exon 2 zu untersuchen. Diese kodieren die Aminosäuresequenz des für die Antigenerkennung relevanten Teils der HLA-Moleküle, der meist nur als ARS („Antigen Recognition Site“) bezeichnet wird. Bislang gibt es keine ausreichenden Daten für die biologische Relevanz von Differenzen im Rest der HLA-Moleküle. Alle Ambiguitäten außerhalb der ARS, die damit in den Testergebnissen hoher Auflösung erlaubt sind, finden sich in aktueller Form unter [9].

Damit durch eine HLA-Testung *in hoher Auflösung* die Identität des ARS sichergestellt wird, schließt diese neben der Bestimmung der oben genannten Exons auch den Ausschluss von Null-Allelen ein. Mit welchem Aufwand bekannte Null-Allele unabhängig von Erkenntnissen über ihre Frequenz auszuschließen sind, wird derzeit noch kontrovers diskutiert [12, 13]. Es wird empfohlen, bei Ambiguitäten mindestens die nachfolgend aufgeführten Null-Allele auszuschließen, insbesondere, wenn der angegebene haplotypische Kontext vorliegt [14]:

Null-Allel ist auszuschließen	wenn gleichzeitig vorliegt
A*24:09N	B*27 oder B*40
B*51:11N	A*02:01 und C*15:02/15:13 und DRB1*04:02
C*04:09N	B*44:03

Mit dieser Vorgehensweise werden die meisten praktisch relevanten Null-Allele ausgeschlossen oder erkannt.

HLA-Identität im Sinne dieses Konsensus liegt nur 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 praktisch sichergestellt ist [5].

HLA-Kompatibilität im Sinne dieses Konsensus liegt genau dann vor, wenn in der ARS die Produkte der Genorte HLA-A, -B, -C, -DRB1 und -DQB1-Allele bei Spender und Patient übereinstimmen. Hier kann auch von „vollkompatibel“ oder „10/10-kompatibel“ gesprochen werden, um die 9/10- oder allgemeiner n/10-teilkompatible Konstellation ausdrücklich abzugrenzen.

2.4. DRG-Kodierung

Der oben eingeführte Begriff der HLA-Identität entspricht nicht der aktuell im DRG-Kodierleitfaden der DGHO und der DAG-KBT verwendeten Definition [15]. Der vorliegende Konsensus strebt eine medizinisch-wissenschaftliche Bestimmung als Grundlage für ärztliche Entscheidungen an, wogegen die DRG-Richtlinien nach der vorliegenden immungenetischen Konstellation aufwändige und weniger aufwändige Fälle unterscheiden sollen.

3. Die Spendersuche in der Familie

3.1. Einleitung und Verantwortung

Laboratorien mit einer EFI-Akkreditierung dürfen die immungenetische Abklärung im Rahmen einer Familienspendersuche durchführen. Mit der zuständigen Transplantationseinheit ist möglichst schon bei der Einleitung der Suche in der Kernfamilie abzuklären, ob bei deren negativem Ausgang die Suche nach einem nicht verwandten Spender eingeleitet werden soll. Insbesondere in dringenden Fällen sollte dann die entsprechende Aufklärung des Patienten zeitgleich durchgeführt und das Einverständnis eingeholt werden.

3.2. Umfang und Auflösung der HLA-Testungen

Bei Eltern und Geschwistern genügt die Testung der Genorte HLA-A, -B und -DRB1 in niedriger Auflösung [11], falls die genotypische HLA-Identität schon aufgrund der Segregation der elterlichen HLA-Haplotypen sichergestellt ist. Eine Testung von HLA-C, HLA-DQB1 und/oder eine Testung in hoher Auflösung wird empfohlen, wenn nur auf diesem Wege die HLA-Segregation und damit die HLA-Identität sicher geklärt werden kann [5].

Nach erfolgreicher Familienspendersuche müssen vor allogener Blutstammzelltransplantation (BSZT) die HLA-Testresultate von Patient und potentiellm Spender an neu gewonnenen Blutproben bestätigt werden.

3.3. Ausdehnung der Spendersuche auf nicht verwandte Spender

Bei der Identifikation eines geeigneten Geschwisterspenders sollte auch berücksichtigt werden, dass ein jüngerer, nicht verwandter Spender gegenüber einem deutlich älteren Geschwisterspender möglicherweise vorteilhafter ist und mit einem günstigeren klinischen Verlauf nach Transplantation assoziiert sein kann [16, 17].

Sofern die Suche innerhalb der Kernfamilie erfolglos verläuft, soll der Befundbericht des HLA-Labors bzw. der Sucheinheit die behandelnde ärztliche Person über die Möglichkeit und Erfolgchancen einer nicht verwandten Spendersuche informieren. Das weitere Vorgehen ist dann mit der zuständigen Transplantationseinheit abzustimmen (siehe 3.1).

3.4. 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. Dies ist häufiger der Fall, wenn der Patient keinen nordwesteuropäischen genetischen Hintergrund hat bzw. eine dort ungewöhnliche HLA-Konstellation trägt.

Auch diese Form der Spendersuche kann in einem HLA-Labor durchgeführt werden, das eine einschlägige EFI-Akkreditierung aufweist. Um den Laboraufwand zu minimieren, kann es in solchen Fällen sinnvoll sein, den Kreis der möglichen kompatiblen Personen dadurch einzuschränken, dass einzelne Genorte hintereinander für alle infrage kommenden Personen getestet werden oder der seltenere Haplotyp im Stammbaum verfolgt wird.

Ist ein geeigneter Spender identifiziert, sollte der Grad der Kompatibilität zwischen Spender und Patient durch eine hochauflösende Typisierung der Genorte HLA-A, -B, -C, -DRB1 und -DQB1 bestätigt werden. Die anzuwendende Labormethodik und die Beurteilung der Eignung von Verwandten außerhalb der Kernfamilie richten sich nach denselben Kriterien wie bei nicht verwandten Spendern.

Bei Wahl eines verwandten Spenders mit HLA-Differenzen zum Patienten sollte durch geeignete Antikörpersuchtests bzw. einen Crossmatch ausgeschlossen werden, dass beim Patient Antikörper gegen die Spenderzellenvorhanden sind (vgl. Abschnitt 4.5); solche Spender-spezifischen Antikörper werden meist nur als DSA („donor-specific antibody“) bezeichnet.

Falls die Suche in der Familie und in den Registern nicht verwandter Spender definitiv erfolglos bleibt oder nur eine verschwindende Chance auf Erfolg hat, sollte eine Transplantation mit einem haploidentischen Spender (Eltern, Kinder, haploidentische Geschwister) oder mit Nabelschnurblut erwogen werden.

4. Suche nach nicht verwandten Spendern

Ziel der Suche nach einem nicht verwandten Spender ist es, schnellstmöglich den Spender zu identifizieren, mit dem nach Evidenz und Erfahrung eine BSZT ein Maximum an therapeutischer Effizienz bei einem Minimum an Risiko besitzt. Die Entscheidungen, die dabei zur Verfolgung oft widerstreitender Ziele mit limitierten ökonomischen Ressourcen notwendig sind, erfordern ein reibungsloses Zusammenspiel zahlreicher erfahrener Partner.

4.1. Indikationsstellung und Auftrag

Der Auftrag zur immungenetischen Spendersuche, das heißt 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. Wenn die Indikation nicht von einer durch das ZKRD anerkannten Transplantationseinheit gestellt wird [6], so ist diese im Einzelfall oder durch eine

routinemäßig etablierte Kooperation mit dem anerkannten Zentrum abzustimmen, in das der Patient im Falle einer Transplantation überwiesen werden soll. Falls Zweifel über die Indikation zur BSZT bestehen, ist der Patient dort vorzustellen [6].

Die immungenetischen Spendersuchen werden ausschließlich von Sucheinheiten ausgeführt, die vom ZKRD akkreditiert und mit ihm vertraglich verbunden sind [6] (vgl. Anhang).

4.2. Interaktion zwischen Sucheinheit und Transplantationseinheit

Bei vielen Patienten ist die schnelle Transplantation der entscheidende prognostische Faktor. 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.

Um ein optimales Ergebnis zu erreichen und unnötige Kosten zu vermeiden, muss die Sucheinheit zeitnah informiert werden,

- wenn sich relevante Ergebnisse bei einer parallelen Spendersuche in der erweiterten Familie ergeben,
- wenn aufgrund einer Veränderung der klinischen Situation oder der therapeutischen Entscheidungen die Auswahlkriterien oder die Priorisierung der Spender anzupassen ist,
- wenn aufgrund der Dringlichkeit ein bereits identifizierter, suboptimaler Spender oder ein haploidenter Spender herangezogen werden soll oder
- wenn die Indikation zur Spendersuche wegfällt, insbesondere beim Tod des Patienten.

Wenn die Suche nicht von einer Transplantationseinheit eingeleitet wird oder der Patient aufgrund eines noch chronisch-stabilen Zustandes nicht in kürzeren Abständen von der Transplantationseinheit gesehen wird, ist die ausreichende und zeitnahe Information der Sucheinheit durch geeignete Maßnahmen sicherzustellen (siehe Anhang).

4.3. HLA-Testungen des Patienten

Für die Einleitung der nicht verwandten Spendersuche sind zwei HLA-Testungen des Patienten aus zeitlich unabhängig gewonnenen Blut-, Speichel- oder Gewebeproben erforderlich. Eine der beiden HLA-Testungen muss mindestens die Genorte HLA-A, -B, -C, -DRB1 und -DQB1 in hoher Auflösung umfassen und muss in dem mit der Sucheinheit affilierten HLA-Labor durchgeführt werden. Die andere, davon unabhängige Testung muss mindestens die Genorte HLA-A, -B, -C, -DRB1 und -DQB1 in niedriger Auflösung umfassen. Vorhandene, im Rahmen der Familienspendersuche erfolgte Testungen des Patienten können nötigenfalls durch Typisierung weiterer HLA-Loci oder Erweiterung der Auflösung ergänzt und so verwertet werden. In bestimmten Fällen kann eine HLA-DPB1 Typisierung sinnvoll sein (siehe 5.1). Sollte für eine Re-Transplantation eine erneute Bestätigungstypisierung erforderlich werden, so ist diese vorzugsweise an Material durchzuführen, das vor der ersten Transplantation entnommen und

asserviert wurde. Notfalls kann auch frisches, nicht durch Spenderzellen kontaminiertes Material (z.B. Haarwurzel, Finger- oder Fußnägel) zur DNA-Isolation herangezogen werden.

Die hochauflösende Bestätigungstypisierung muss im mit der Sucheinheit affilierten HLA-Labor durchgeführt worden sein. Die Testung des Patienten im Rahmen der Familienspendersuche wird normalerweise als erste Testung herangezogen und nötigenfalls wie oben beschrieben ergänzt.

In dringenden Fällen ist eine Einleitung der nicht verwandten Spendersuche noch vor Vorliegen der zweiten bzw. der vollständigen HLA-Typisierung in hoher Auflösung des Patienten zulässig. Die vollständige Typisierung in hoher Auflösung ist dann unverzüglich nachzuholen. Die frühzeitige Anforderung von Leistungen beim ZKRD hat dann mit besonderer Umsicht zu erfolgen, um unnötige Kosten zu vermeiden.

4.4. HLA-Testungen potentieller Spender

Die Ersttestung unverwandter Spender erfolgte oft lange vor der aktuellen Spendersuche in einem Labor, das von der spenderführenden Datei bzw. dem Register bestimmt worden war. Bei Spendern, deren Registrierung schon länger zurückliegt oder die aus dem Ausland stammen, können solche Vorbefunde als Ersttestung auch akzeptiert werden, selbst wenn diese noch mit serologischen Verfahren erhoben wurden und der Akkreditierungsstatus des Labors zum Zeitpunkt der Testung nicht bekannt ist. Die Bestätigungstestung muss grundsätzlich in dem mit der Sucheinheit affilierten Labor durchgeführt werden. Sie muss (analog zu 4.3) die Genorte HLA-A, -B, -C, -DRB1 und -DQB1 in hoher Auflösung umfassen. Bei Spendern, von denen bereits mindestens zwei konkordante Bestätigungstestungen aus EFI-akkreditierten Laboratorien vorliegen, genügt es, diese Untersuchung im Rahmen der Transplantationsvorbereitung aus einem sogenannten „pre-collection sample“ durchzuführen.

Sollten aufgrund der klinischen Dringlichkeit in besonders seltenen und begründeten Fällen eine Spenderauswahl und Transplantation vor Vorliegen der geforderten Testergebnisse vorgenommen werden, so sind diese dennoch unverzüglich nachzureichen und zu dokumentieren.

4.5. HLA-Antikörpersuchtest und serologischer Crossmatch

Ist bei einer Spendersuche davon auszugehen, dass mit einiger Wahrscheinlichkeit kein 10/10-kompatibler Spender in Betracht gezogen werden kann, sollte beim Patienten frühzeitig ein HLA-Antikörpersuchtest durchgeführt werden, um unter HLA-differenten Spendern diejenigen ausschließen zu können, gegen die DSA beim Patienten vorhanden sind.

Falls die Auswahl eines Spenders mit mindestens einer HLA-A, -B, -C, -DRB1 oder -DQB1-Antigendifferenz zum Patienten erwogen wird, ist ein serologischer Crossmatch zum Ausschluss spenderspezifischer Antikörper durchzuführen [18]. Bei der Beurteilung der Konstellation ist die jeweils aktuelle Version des „HLA dictionary“ [19] heranzuziehen.

4.6. Suchstrategien

In der Mehrzahl der Fälle ist die Suche nach nicht verwandten Spendern mit begrenzten Ressourcen vor allem zeitlicher und ökonomischer Art konfrontiert. Deswegen muss kontinuierlich entschieden werden, welche Untersuchungen an welchen Spendern als nächstes durchgeführt werden sollen und wie viele dieser Pfade parallel verfolgt werden müssen bzw. können. Dabei ist die Expertise der Sucheinheit ebenso gefragt wie einschlägige Informationssysteme [20] und Werkzeuge [21].

5. Auswahl nicht verwandter Spender

Die konkrete Spenderauswahl erfolgt endgültig durch die ärztliche Leitung der entsprechenden Transplantationseinheit. Diese Entscheidung beruht primär auf den immungenetischen Parametern, muss aber auch demographische, infektiologische, logistische und ökonomische Kriterien einbeziehen.

5.1. Auswahl nach Grad der HLA-Kompatibilität

Die immungenetische Spenderauswahl beruht vor allem auf einer Beurteilung der Allelkonstellation von Spender und Patient an den Genorten HLA-A, -B, -C, -DRB1 und -DQB1. Primäres Ziel der Spendersuche ist die Identifikation eines 10/10-kompatiblen Spenders [22 – 27].

Ist es nicht möglich, mit den zeitlichen und ökonomischen Ressourcen einen solchen Spender zu identifizieren, so können auch Spender mit HLA-Differenzen herangezogen werden. Dabei ist die Evidenzlage nur insoweit eindeutig, dass mehr Differenzen hinsichtlich aller relevanten Parameter einen deutlichen oder zumindest tendenziellen Nachteil darstellen. Eine rationale Abwägung zwischen verschiedenen Konstellationen mit derselben Zahl von Differenzen ist extrem schwierig und weiterhin Gegenstand intensiver Diskussion und Forschung.

Neue Arbeiten ziehen die Relevanz von HLA-DQB1 bei der Stammzelltransplantation in Zweifel ([27 – 29] bei KMT), so dass insbesondere solitäre HLA-DQB1-Differenzen wohl zumindest ein geringeres Risiko mit sich bringen. Ähnliches gilt möglicherweise auch für einzelne Alleldifferenzen an HLA-Klasse I Genorten, insbesondere HLA-C ([27, 30] bei PBSZT).

Grundsätzlich werden 9/10-kompatible Spender bei malignen Erkrankungen routinemäßig herangezogen, wenn die Dringlichkeit hoch ist oder wenn die Aussicht gering ist, in absehbarer Zeit einen besser passenden Spender zu identifizieren. Da es bislang keine scharfe Regel gibt, welche und wie viele HLA-Differenzen in der unverwandten Situation akzeptiert werden dürfen, sollte stets eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung durchgeführt und die Einbeziehung alternativer Stammzellquellen (haploidentische Spender, Nabelschnurblut) diskutiert werden, wenn der beste erreichbare nicht verwandte Spender mehr als eine HLA-Differenz (<9/10-Kompatibilität) aufweist.

Nicht-maligne Erkrankungen erfordern bei der Akzeptanz von HLA-Differenzen größere Zurückhaltung, da hier ein nützlicher GvL-Effekt als Gegengewicht zu zusätzlichen Risiken fehlt. Das Heranziehen HLA-differenten Spender ist deswegen hier grundsätzlich eine individuelle

Entscheidung der transplantierenden ärztlichen Person. Nur Patienten mit SCID werden routinemäßig auch mit haploidentischen Spendern transplantiert.

Die aktuelle Datenlage rechtfertigt 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 [31 – 33].

Auch wenn es erste Hinweise für die Bedeutung der Einbeziehung weiterer HLA-Genorte in die Spenderauswahl gibt, herrscht hier noch keinerlei Konsens [34].

5.2. 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.

Geschlechtskonstellation

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 [35, 36]. Ob sich das allerdings auf die Transplantation von Patienten mit aggressiven malignen Erkrankungen und andere Formen der allogenen Transplantation übertragen lässt, ist noch offen.

Bei Patienten mit nicht-malignen Erkrankungen (ausgenommen schwere Immundefekte) überwiegt das Abstoßungsrisiko, so dass ein geschlechtsidentischer Spender bevorzugt werden sollte [37, 38].

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 [29, 39, 40]. Gegebenenfalls kann auch einem jungen, nicht verwandten Spender gegenüber einem deutlich älteren Geschwisterspender der Vorzug gegeben werden [17].

Für Familienspender gibt es keine Altersgrenzen. Die juristisch und medizinisch bedingten Altersgrenzen für nicht verwandte Spender können sich von Land zu Land unterscheiden; die deutschen Standards [6] legen hierfür derzeit ein Altersintervall von 18 bis 60 Jahren fest.

CMV-Konstellation

Für einen CMV-negativen Patienten sollte möglichst ein CMV-negativer Spender, für einen CMV-positiven Patienten ein CMV-positiver Spender herangezogen werden [41, 42].

KIR-Konstellation

Die intensiven Untersuchungen der letzten Jahre zur Bedeutung der Immunglobulin-ähnlichen Rezeptoren der Killerzellen (killer-cell immunoglobulin-like receptors, KIR) ergeben kein schlüssiges Bild. Der Stand der Forschung erlaubt es derzeit noch nicht, allgemein gültige

Empfehlungen zur Berücksichtigung der KIR-Haplotypen des Spenders oder der KIR-Liganden-Konstellationen zwischen Patient und Spender bei der Spenderauswahl zu formulieren [43 – 49].

mHAg – Konstellation

Der derzeitige Stand der Forschung erlaubt es nicht, Empfehlungen zur Berücksichtigung von mHAg-Konstellationen zwischen Patient und Spender festzulegen [50].

5.3. 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 HLA-DRB1, so dass die Präparate nach ihrer n/6-Kompatibilität priorisiert werden. Nach einer aktuellen Arbeit [51] 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 [52, 53].

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 einer oder zwei HLA-Differenzen (5/6- bzw. 4/6-Kompatibilität) werden heute routinemäßig zur Transplantation herangezogen. Auch hier sollte mittels eines Antikörpersuchtests ausgeschlossen werden, dass der Patient DSA gegen die HLA-Merkmale des teilkompatiblen Nabelschnurpräparats trägt (vgl. Abschnitt 4.5).

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.

Unabhängig von den geringeren Anforderungen an die Passgenauigkeit ist der HLA-Phänotyp von Nabelschnurblutpräparaten spätestens bei der Bestätigungstestung bzw. Transplantation im selben Umfang und in gleicher Auflösung zu bestimmen wie der erwachsener Spender.

Falls das für weitere Tests zur Verfügung stehende Material bei einem Nabelschnurblutpräparat nicht mehr ausreicht, kann auf eine weitere Bestätigungstestung und die Vervollständigung der HLA-Typisierung verzichtet werden, wenn durch frühere Tests die Identität und Kompatibilität des Präparates hinreichend gesichert ist. In diesen Fällen sollte nach der Transplantation eine HLA-Typisierung aus dem im Beutel verbliebenen Material durchgeführt werden [5].

Bei ausreichender Zellzahl sollten Nabelschnurblutpräparate, die auch den strengeren Auswahlkriterien für erwachsene Spender genügen, immer in die Spenderauswahl mit einbezogen werden. Ansonsten entscheidet die transplantierende ärztliche Person, ob und ggf. unter welchen Voraussetzungen die Suche auch auf Nabelschnurblutpräparate ausgedehnt wird.

Anhang: Sucheinheiten und Zentralregister (ZKRD)

Sucheinheiten

Eine Sucheinheit ist ein eigenständiger Bereich, der in erster Linie die Aktivitäten einer nicht verwandten Spendersuche koordiniert. Eine Spendersuche in Registern von nicht verwandten Spendern wird nur von Sucheinheiten ausgeführt, die vom ZKRD akkreditiert und mit ihm vertraglich verbunden sind [6]. Dies erfordert insbesondere die Durchführung von mindestens 20 Suchen nach nicht verwandten Spendern pro Jahr und die Verbindung mit einem EFI-akkreditierten HLA-Labor.

Die Sucheinheit ist verantwortlich für die Spendersuche ihrer Patienten. Insbesondere ist sie zuständig für die strategische Ausrichtung der Spendersuche, die Anforderungen von weiterführenden externen Testungen sowie von Blutproben zur Testung im eigenen bzw. im mit ihr affilierten Labor, die Realisierung der Bestätigungstestungen des Patienten und seiner potentiellen Stammzellspender, die Prüfung der grundsätzlichen Spenderverfügbarkeit sowie die abschließende schriftliche Befundmitteilung über das Ergebnis der Spendersuche an die Transplantationseinheit bzw. die behandelnde ärztliche Person.

Das ZKRD

Das ZKRD stellt den Sucheinheiten Spenderlisten zur Verfügung, die nach den in diesem Konsensus festgelegten Priorisierungen ausgewählt und sortiert sind. Diese können durch geeignete biostatistische Verfahren differenziert und ggf. durch Festlegungen der Sucheinheit modifiziert werden.

Das ZKRD soll durch Implementierung geeigneter Qualitätssicherungsmaßnahmen sicherstellen, dass die Spendersuche für deutsche Patienten effizient und effektiv durchgeführt wird.

Referenzen

- 1 Ottinger HD, Albert E, Arnold R et al. German consensus on immunogenetic donor search for transplantation of allogeneic bone marrow and peripheral blood stem cells. Bone Marrow Transpl 20: 101 – 105, 1997.
- 2 Ottinger HD, Müller CR, Goldmann SF, et al. Second German Consensus on immunogenetic donor search for allotransplantation of hematopoietic stem cells. Ann Hematol 80: 706 – 714, 2001.
- 3 Ottinger HD, Müller CR, Riebschläger S, et al. Dritter Deutscher Konsensus zur immungenetischen Spenderauswahl für die allogene Stammzelltransplantation:
http://www.immungenetik.de/data/Konsensus_Version_AugustFinal_2005.pdf
- 4 Spellman SR, EapenM, Logan BR, et al. A perspective on the selection of unrelated donors and cord blood units for transplantation. Blood 120: 259 – 265, 2012.

- 5 EFI Standards for Histocompatibility & Immunogenetics Testing Version 5.7:
http://www.efiweb.eu/fileadmin/user_upload/members/pdf/2012-08-07_Standards_version_5.7.pdf
- 6 Deutsche Standards für die nicht verwandte Blutstammzellspende. Version 8:
http://www.zkrd.de/de/_pdf/ZKRD-Standards-V8_deutsch.pdf
- 7 Marsh SGE, Albert ED, Bodmer WF et al. Nomenclature for factors of the HLA system, 2010. *Tissue Antigens* 75: 291 – 455, 2010.
- 8 HLA Nomenclature: <http://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/nomenclature/index.html>
- 9 Ambiguous Allele Combinations: <http://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/ambig.html>
- 10 Bochtler W, Maiers M, Oudshoorn M, et al. World Marrow Donor Association guidelines for use of HLA nomenclature and its validation in the data exchange among hematopoietic stem cell donor registries and cord blood banks. *Bone Marrow Transplantation* 39: 737 – 741, 2007.
- 11 Nuñez E, Heslop H, Fernandez-Viña M et al. Definitions of histocompatibility typing terms. *Blood* 118(23): e180 – 183, 2011.
- 12 Elsner HA, Blasczyk R. Immunogenetics of HLA null alleles: implications for blood stem cell transplantation. *Tissue Antigens* 64: 687 – 695, 2004.
- 13 Oudshoorn M, Horn PA, Tilanus M, Yu N. Typing of potential and selected donors for transplant: methodology and resolution. *Tissue Antigens* 69: 10 – 12, 2007.
- 14 NMDP Policy for Confirmatory Typing Requirements. Effective May 1, 2009:
http://bioinformatics.nmdp.org/Policies/NMDP_Confirmatory_Typing_Requirements_%28PDF%29.aspx
- 15 Kodierleitfaden Hämatologie, Onkologie und Stammzelltransplantation Version 2011:
<http://www.dgho.de/informationen/dokumente-der-arbeitskreise/arbeitskreis-drg-dokumentation-kodierung/Kodierleitfaden%202011.pdf>
- 16 Ottinger HD, Ferencik S, Beelen DW et al. Hematopoietic stem cell transplantation: contrasting the outcome of transplantations from HLA-identical siblings, partially HLA-mismatched related donors, and HLA-matched unrelated donors. *Blood* 102: 1131 – 1137, 2003.
- 17 Ottinger HD, Beelen DW, Massenkeil G et al. Allogene transplantation of haematopoietic stem cells for early stage leukaemia in patients aged 40 years or more: overall survival improves significantly if a younger unrelated donor is preferred over an older sibling donor. *Bone Marrow Transpl* 35, Suppl 2: S86 O406, 2005.

- 18 Ottinger HD, Rebmann V, Pfeiffer KA et al. Positive serum cross-match as predictor for graft-failure in HLA mismatched allogeneic blood stem cell transplantations. *Transplantation* 73: 1280 – 1285, 2002.
- 19 Holdsworth R, Hurley CK, Marsh SG et al. The HLA dictionary 2008: a summary of HLA-A, -B, -C, -DRB1/3/4/5, and -DQB1 alleles and their association with serologically defined HLA-A, -B, -C, -DR, and -DQ antigens. *Tissue Antigens* 73: 95 – 170, 2009.
- 20 The Allele Frequency Net Database: <http://www.allelefrequencies.net>
- 21 Bochtler W, Beth M, Eberhard HP, Mueller CR. OptiMatch® – a universally configurable HLA matching framework. *Tissue Antigens* 71: 321, 2008.
- 22 Petersdorf EW, Hansen JA, Martin PJ et al. Major-Histocompatibility-Complex Class I Alleles and Antigens in Hematopoietic-Cell Transplantation. *NEJM* 345: 1794 – 1800, 2001.
- 23 Petersdorf EW, Anasetti C, Martin PJ et al. Limits of HLA mismatching in unrelated HSCT. *Blood* 104: 2976 – 2980, 2004.
- 24 Ottinger HD, Ferencik S, Beelen DW et al. Impact of High Resolution HLA-A,B,C Donor-Recipient matching on outcome of unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation* 78: 1077 – 80, 2004.
- 25 Tiercy JM, Passweg J, van Biezen A et al. Isolated HLA-C mismatches in unrelated donor transplantation for CML. *Bone Marrow Transpl* 34: 249 – 255, 2004.
- 26 Kröger N, Zabelina T, Binder T et al. HLA-mismatched unrelated donors as an alternative graft source for allogeneic stem cell transplantation after antithymocyte globulin-containing conditioning regimen. *Biol Blood Marrow Transplant* 15: 454 – 462, 2009.
- 27 Fürst D, Müller CR, Vucinic V et al. High resolution HLA matching in hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis. *Blood* 112: 3220-3229, 2013.
- 28 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 transplant outcome. *Blood* 104: 1923 – 1930, 2004.
- 29 Lee SJ, Klein J, Haagenson M et al. High resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood* 110: 4576 – 4583, 2007.
- 30 Woolfrey A, Klein JP, Haagenson M et al. HLA-C antigen mismatch is associated with worse outcome in unrelated donor peripheral blood stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 17: 885 – 892, 2011.

- 31 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* 13: 366 – 374, 2012.
- 32 Shaw BE, Gooley TA, Malkki M et al. The importance of HLA-DPB1 in unrelated donor hematopoietic cell transplantation. *Blood* 110: 4560 – 4566, 2007.
- 33 Zino E, Frumento G, Markt S et al. A T-cell epitope encoded by a subset of HLA – DPB1 alleles determines nonpermissive mismatches for hematologic stem cell transplantation. *Blood* 103: 1417 – 1424, 2004.
- 34 Fernandez-Viña M, Klein J, Haagenson M et al. The clinical significance of matching for alleles at the low expression HLA loci DP, DQ and DRB3/4/5 in unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *ASH Annual Meeting 2008. Abstract 561.*
- 35 Zwaan FE, Hermans J, Gratwohl A for the EBMT Leukaemia Party (EBMT-LWP). The influence of donor-recipient sex mismatching on the outcome of allogeneic BMT in leukemia. *Bone Marrow Transplant* 4 (suppl 2): 8 (abstract), 1989.
- 36 Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM et al. for the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. *Lancet* 352: 1087 – 1092, 1998.
- 37 Spierings E, Vermeulen CJ, Vogt MH et al. Identification of HLA class II-restricted H-Y-specific T-helper epitope evoking CD4+ T-helper cells in H-Y-mismatched transplantation. *Lancet* 362: 610 – 615, 2003.
- 38 Gratwohl A. Major questions after "minor" answers. *Blood* 103: 8 – 9, 2004.
- 39 Kollman C, Howe CWS, Anasetti C et al. Donor characteristics as risk factors in recipients after transplantation of bone marrow from unrelated donors: The effect of donor age. *Blood* 98: 2043 – 2051, 2001.
- 40 Finke J, Schmoor C, Bethge WA et al. for the ATG-Fresenius Trial Group. Prognostic factors affecting outcome after allogeneic transplantation for hematological malignancies from unrelated donors: results from a randomized trial. *Biol Blood Marrow Transplant* 18: 1716 – 1726, 2012.
- 41 Ljungman P, Brand R, Einsele H et al. Donor CMV serological status and outcome of CMV seropositive recipients after unrelated donor stem cell transplantation; an EBMT megafile analysis. *Blood* 102: 4255 – 4260, 2003.
- 42 Boeckh M, Nichols WG. The impact of cytomegalovirus serostatus of donor and recipient before hematopoietic stem cell transplantation in the era of antiviral prophylaxis and preemptive therapy *Blood* 103: 2003 – 2008, 2004.

- 43 Davies SM, Ruggieri L, DeFor T et al. Evaluation of KIR ligand incompatibility in mismatched unrelated donor hematopoietic transplants. *Blood* 100: 3825 – 3827, 2002.
- 44 Giebel S, Locatelli F, Lamparelli T et al. Survival advantage with KIR ligand incompatibility in hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors. *Blood* 102: 814 – 819, 2003.
- 45 Cook MA, Milligan DW, Fegan CD et al. The impact of donor KIR and patient HLA-C genotypes on outcome following HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation for myeloid leukaemia. *Blood* 103: 1521 – 1526, 2004.
- 46 Bornhäuser M, Schwerdtfeger R, Martin H et al. Role of KIR ligand incompatibility in hematopoietic stem cell transplantation using unrelated donors. *Blood* 103: 2860 – 2861, 2004.
- 47 Beelen DW, Ottinger HD, Ferencik S et al. Genotypic inhibitory killer immunoglobulin-like receptor ligand incompatibility enhances the long-term antileukemic effect of unmodified allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with myeloid leukemias. *Blood* 105: 2594 – 2600, 2004.
- 48 Witt CS. The influence of NK alloreactivity on matched unrelated donor and HLA identical sibling haematopoietic stem cell transplantation. *Curr Opin Immunol* 21: 531 – 537, 2009.
- 49 Cooley S, Weisdorf DJ, Guethlein LA et al. Donor selection for natural killer cell receptor genes leads to superior survival after unrelated transplantation for acute myelogenous leukemia. *Blood* 116: 2411 – 2419, 2010.
- 50 Heinemann FM, Ferencik S, Ottinger HD et al. Impact of disparity of minor histocompatibility antigens HA-1, CD 31, and CD49B in hematopoietic stem cell transplantation of patients with chronic myeloid leukemia with siblings and unrelated donors. *Transplantation* 77: 1103 – 1106, 2004.
- 51 Eapen M, Klein JP, Sanz GF et al. Effect of donor-recipient HLA matching at HLA A, B, C, and DRB1 on outcomes after umbilical-cord blood transplantation for leukaemia and myelodysplastic syndrome: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 13: 1214 – 1221, 2011.
- 52 Rocha V, Spellman S, Zhang MJ, Ruggeri A, Purtill D, Brady C, Baxter-Lowe LA, Baudoux E, Bergamaschi P, Chow R, Freed B, Koegler G, Kurtzberg J, Larghero J, Lecchi L, Nagler A, Navarrette C, Prasad V, Pouthier F, Price T, Ratanatharathorn V, van Rood JJ, Horowitz MM, Gluckman E, Eapen M; Eurocord-European Blood and Marrow Transplant Group and the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. Effect of HLA-Matching Recipients to Donor Non-inherited Maternal Antigens on Outcomes after Mismatched Umbilical Cord Blood Transplantation for Hematologic Malignancy. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012 Dec;18(12):1890-6.

- 53 van Rood JJ, Stevens CE, Smits J, Carrier C, Carpenter C, Scaradavou A. Re-exposure of cord blood to non-inherited maternal HLA antigens improves transplant outcome in hematological malignancies. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009 Nov 24;106(47):19952-7.

Abkürzungen

ARS	antigen recognition site
ASHI	American Society for Histocompatibility and Immunogenetics
BSZT	Blutstammzelltransplantation
CML	chronisch-myeloische Leukämie
CMV	Cytomegalievirus
DAG-KBT	Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DGI	Deutsche Gesellschaft für Immungenetik
DRG	diagnosis related groups (diagnosebezogene Fallgruppen)
DSA	donor specific antibodies (spendergerichtete Antikörper)
EFI	European Federation for Immunogenetics
GvHD	graft versus host disease
GvL	graft versus leukemia
HLA	human leukocyte antigen
KIR	killer cell immunoglobulin-like receptor(s)
KMT	Knochenmarktransplantation
mHAg	minor histocompatibility antigen
MHC	major histocompatibility complex
PBSZT	Periphere Blutstammzelltransplantation
SCID	severe combined immunodeficiency
TNC	total nucleated cells
WHO	World Health Organization
WMDA	World Marrow Donor Association
ZKRD	Zentrales Knochenmarkspender-Register für die Bundesrepublik Deutschland