



RICHTLINIE

# Hämatopoetische Stammzelltransplantation

Die neue Richtlinie zur Herstellung und Anwendung von hämatopoetischen Stammzellzubereitungen beschreibt die rechtlichen Vorgaben.

Gerhard Ehninger

**D**ie Anforderungen an Spender, um Spender- und Empfänger-sicherheit so weit wie möglich sicherzustellen, wurden in einschlägigen Richtlinien der Bundesärztekammer für die periphere Blutstammzellspende, für Nabelschnurrestblut und für die unverwandte Spende bereits vor zwei Jahrzehnten beschrieben. Deren aktuelle Überarbeitungen werden nun in *ei-ner* Richtlinie zusammengefasst (die Richtlinie der Bundesärztekammer im Internet: [www.aerzteblatt.de/down13229](http://www.aerzteblatt.de/down13229)).

Verschiedene EU-Richtlinien wurden mit dem am 1. August 2007 in Kraft getretenen Gewebegesetz in deutsches Recht umgesetzt. Damit verbunden waren Änderungen des Arzneimittelgesetzes, des Transplan-

tationsgesetzes sowie des Transfusionsgesetzes. Darüber hinaus wurden auf dem Verordnungsweg weitere neue Regelungen durch die TPG-Gewebeverordnung und durch die Änderung der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung vorgegeben.

## Unterschiedliche Vorgaben für Blutstammzellzubereitungen

Während im europäischen Recht Blutstammzellen unabhängig von der Methode ihrer Gewinnung – sei es unmittelbar aus dem Knochenmark, sei es aus peripherem Blut oder aus der Nabelschnur – der Geweberichtlinie unterliegendes Gewebe sind, wird im deutschen Recht eine Differenzierung vorgenommen: Blutstammzellen aus periphe-

rem Blut werden als Blutbestandteile eingestuft, was auch für Blutstammzellen aus der Nabelschnur gilt. Blutstammzellen aus dem Knochenmark werden hingegen als Gewebe im Sinne des Transplantationsgesetzes betrachtet.

Diese Ausführungen zur neuen Richtlinie zur Herstellung und Anwendung von hämatopoetischen Stammzellzubereitungen sollen nun nicht zu einer ausführlichen Kritik an der vom Europarecht abweichenden deutschen Systematik genutzt werden. Es ist hier jedoch zumindest erforderlich, die damit einhergehenden unterschiedlichen rechtlichen Vorgaben des Arzneimittelgesetzes an Blutstammzellzubereitungen aus Knochenmark einerseits und an Blutstammzellzube-



Foto: mauritius images

richtet (1). Schon ein Jahr später beschrieben Thomas et al. die ersten Ergebnisse der Knochenmarkübertragung beim Menschen nach Ganzkörperbestrahlung (2). Unglücklicherweise wurden erfolgreiche Übertragungen nur bei Patienten beobachtet, die ein Transplantat von einem eineiigen Zwilling erhalten hatten (3).

### Akzeptiertes Verfahren bei vielen Behandlungen

In den folgenden Jahren wurde erkannt, dass Immunzellen im Knochenmark eine Reaktion im Empfängerewebe hervorriefen, die als Wasting-Syndrom beschrieben wurde (4). Diese Erkrankung wurde später als Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) bezeichnet (5). Eine, wenn nicht die wichtigste Erkenntnis, war der Nachweis, dass genetische Faktoren für diese Reaktion in dem von Dausset und van Rood beschriebenen Humanleukozyten-Antigensystem (HLA) liegen (6, 7). Dies war ein wichtiger Ansatz, die frühen katastrophalen Ergebnisse der Transplantation in den 50er und 60er Jahren zu verbessern.

In den frühen 70er Jahren wurden serologische Testverfahren für die HLA-Typisierung eingeführt und an klinischen Beispielen gezeigt, dass Patienten mit sonst fatalen Erkrankungen durch eine Knochenmarkübertragung langfristig krankheitsfrei wurden. 1968 und 1969 wurden drei Kinder mit Immundefekten erfolgreich transplantiert (8–10). Das Seattler Transplantationssteam konnte 1972 von erfolgreichen Transplantationen bei Patienten mit schwerer aplastischer Anämie berichten (11).

Die Periode von 1976 bis 1985 war charakterisiert durch eine rasche Zunahme der Transplantationen in sich bald auch in Deutschland etablierenden Transplantationszentren und eine Verbesserung der supportiven Therapien nach Knochenmarktransplantation. Das Verfahren wurde bei einer Vielzahl weiterer maligner und nicht maligner Erkrankungen angewendet. Das bessere Management hat auch dazu geführt, dass Patienten in früheren Krankheitsphasen behandelt wurden. 1979

wurde der erste Bericht über Transplantationen bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie in erster Remission vorgelegt (12).

Seit den 80er Jahren ist die Blutstammzelltransplantation ein akzeptiertes Verfahren für die Behandlung vieler maligner und genetischer Erkrankungen. Multiple Daten über verschiedene Aspekte der Transplantation führten zu einer Verbesserung des Behandlungsverfahrens. E. D. Thomas, der Nobelpreisträger von 1990, beschreibt in einer Übersichtsarbeit (13) über historische Schritte in der Entwicklung der Blutstammzelltransplantation insbesondere die Bedeutung der Einführung von antiviralen CMV-Strategien, die Vermeidung der Bestrahlung durch Einführung medikamentöser Konditionierungsverfahren, die Verwendung von Spenderlymphozyten zur erfolgreichen Behandlung von Leukämie rezidiven, die Gewinnung und Verabreichung von peripheren Blutstammzellen oder Nabelschnurblut, Fortschritte in der Immungenetik mit Entwicklung von molekularen Typisierungsstrategien und letztendlich den Aufbau eines weltweiten Systems von freiwilligen unverwandten Blutstammzellspendern. Die wichtigen Meilensteine in der Entwicklung der Blutstammzelltransplantation wurden in einem Review von F. Appelbaum dargestellt (14), der auch als Grundlage für diesen Überblick diente.

### Weiterentwicklung zu hochspezialisierten Zellen

Weltweit werden heute jährlich 50 000 Patienten mit einer Blutstammzelltransplantation behandelt. Die Zunahme der allogenen Transplantation läuft dem demografischen Wandel entgegen. Bei kleiner werdenden Familien wird die Wahrscheinlichkeit auch geringer, einen identischen Familienspender zu finden. Der rasche Aufbau von Fremdspenderdateien zu Beginn der 90er Jahre des letzten Jahrhunderts hat bis heute zu mehr als fünf Millionen registrierten und HLA-typisierten Spendern in Deutschland geführt (15). Diese hohe Spenderzahl und der internationale Austausch

reitungen aus peripherem Blut und Nabelschnurblut andererseits aufzuzeigen und deren Novellierung anzumahnen, da die unterschiedliche Behandlung sachlich nicht zu rechtfertigen ist. Diese komplexe Verortung führt auch dazu, dass die neue Richtlinie in vielen Teilen wie eine juristische Abhandlung erscheint. Dies war nicht zu vermeiden, da sie für die in diesem Bereich tätigen Personen auch eine „Navigationshilfe“ in den unterschiedlichen Regelkreisen sein soll.

Die Entwicklung der Blutstammzelltransplantation wurde nach dem Zweiten Weltkrieg dadurch vorangetrieben, dass man eine wirksame Behandlung gegen Strahlenbelastungen nach Atombombenabwürfen oder Unfällen in Kernreaktoren und die damit verbundene Schädigung der Blutbildung entwickeln wollte. 1956 wurde erstmals von Barnes et al. die erfolgreiche Übertragung von Knochenmark nach supraletaler Bestrahlung am Mausmodel be-

ermöglichen heute eine potenziell kurative Behandlung von 75 Prozent der behandlungsbedürftigen Patienten in Deutschland.

Die beim Aufbau der Dateien und des zentralen Registers gesammelten Erfahrungen könnten auch dazu genutzt werden, die Menschen in Deutschland wieder mehr von einer Einwilligung zur Organspende zu überzeugen. Die beteiligten Organisationen müssen aber sowohl im Bereich der Organ- als auch der Blutstammzelltransplantation durch eine transparentes und glaubwürdiges, der Allgemeinheit verpflichtetes Handeln überzeugen und dieses täglich neu unter Beweis stellen.

Die Indikationen zur Blutstammzelltransplantation in Deutschland werden regelmäßig aktualisiert und finden sich auf der Internetseite der DAG-KBT unter [www.dag-kbt.de/inkat/Indikationskatalog](http://www.dag-kbt.de/inkat/Indikationskatalog) und in den Leitlinien der Fachgesellschaft [www.dgho-onkopedia.de](http://www.dgho-onkopedia.de). Die Behandlungsergebnisse werden in jährlichen Berichten des DRST (Deutsches Register für Stammzelltransplantationen) [www.drst.de/](http://www.drst.de/) veröffentlicht.

Hämatopoetische Stammzellen weisen zwei wesentliche Merkmale auf. Zum einen können sie nach Zellteilung den Charakter einer Stammzelle beibehalten („Selbsterneuerung“), zum anderen können sie über das Stadium der Vorläuferzellen zu hochspezialisierten Zellen, wie Erythrozyten, Granulozyten, Thrombozyten, Monozyten/Makrophagen, Osteoklasten und Lymphozyten, ausreifen.

### Maximale Übereinstimmung anstreben

Sie können durch eine direkte Aspiration aus dem Knochenmarkraum entnommen oder mit Hilfe von Apheresegeäten nach Anstieg der Konzentration im peripheren Blut durch die Gabe von G-CSF oder anderen mobilisierenden Medikamenten abgesammelt werden. Auch aus Nabelschnurrestblut können häma-

topoetische Stammzellen isoliert werden. Deren allogene Übertragung auf verwandte und unverwandte Empfänger wird bei Kindern und auch bei Erwachsenen als sicheres Therapieverfahren angesehen. Es wurden vergleichbare Ergebnisse wie nach der Übertragung von Knochenmark oder peripheren Blutstammzellen eines unverwandten Spenders berichtet (16, 17). Die Graft-versus-Host-Reaktionen sind trotz geringerer Übereinstimmung in den HLA-Merkmalen weniger ausgeprägt. Der Nutzen, diese Nabelschnurrestblut-Zellen für ein neugeborenes Kind selbst einzulagern, ist hingegen medizinisch nicht belegt.

Der zweite deutsche Konsensus zur immungenetischen Spenderauswahl bei allogener Blutstammzelltransplantation wurde 2001 publiziert (18). Darin werden die Suchstrategien, die erforderlichen Kompatibilitätstestungen, die zu untersuchenden Loci und akzeptable HLA-Mismatch-Konstellationen in Zusammenhang mit der zugrundeliegenden Erkrankung, dem Spendertyp und den Konditionierungsregimen beschrieben.

Grundsätzlich sollte bei nicht bösartigen Erkrankungen eine maximal mögliche Übereinstimmung aufgrund molekularer Testuntersuchung zwischen Spender und Empfänger angestrebt werden. Neben den Klasse-I-Merkmalen HLA-A, -B, -C sind die Klasse-II-Merkmale DR hochauflösend zu untersuchen. Der zusätzliche Gewinn einer DP- und DQ-Typisierung wird überwiegend als marginal angesehen. Bei mehreren vorhandenen Spendern sollte diese Untersuchung aber zusätzlich durchgeführt werden. Bei malignen Erkrankungen oder fortgeschrittenen Erkrankungsstadien ist der Grad der Übereinstimmung weniger bedeutsam, da durch Verstärkung des Graft-versus-Leukämie-Effektes die zusätzlichen Risiken einer stärkeren GvH-Reaktion ausbalanciert werden können.

Bei Nabelschnurbluttransplantationen werden bessere Ergebnisse bei einer höhergradigen HLA-Übereinstimmung erzielt, in Abhängigkeit vom Alter des Patienten und der

zugrundeliegenden Erkrankung sind auch höhergradige Mismatch-Konstellationen verantwortlich.

Eine Differenz in der Hälfte der HLA-Merkmale wird bei der haploidenten Transplantation konzeptionell akzeptiert. Die massiv erhöhte GvH-Rate muss aber durch eine effektive in-vitro- oder in-vivo-T-Zelldepletion wirksam vermieden werden.

Die Bedeutung von Nicht-HLA-Antigenen für die Spenderauswahl wird aktuell in wissenschaftlichen Projekten untersucht. Eine Untersuchung dieser Gen-Loci wird aber noch nicht routinemäßig in der klinischen Spenderauswahl eingesetzt

### Technologie stimuliert wissenschaftliche Arbeiten

Aktuelle Entwicklungen der Immuntherapie, wie der Einsatz von Patientenlymphozyten mit der Transfektion eines chimären Antigen-Rezeptors (CAR Zellen) (19), leiten sich aus Beobachtungen der Münchner Arbeitsgruppe um Hans-Jochem Kolb ab. Es gelang ihnen, erfolgreich Rezidive nach allogener Blutstammzelltransplantation mit der Transfusion von Spenderlymphozyten zu behandeln (20). Die faszinierende Wirksamkeit muss sicher noch in klinischen Studien belegt und auch die Toxizität vermindert werden. Schon jetzt stimuliert diese Technologie unsere wissenschaftlichen Arbeiten und lässt erwarten, dass die heute schon zentrale Rolle der Immuntherapie mit Antikörpern, Antikörperkonstrukten und der allogenen Blutstammzelltransplantation in der Behandlung von malignen Erkrankungen durch weitere zelluläre Strategien bereichert werden wird.

■ Zitierweise dieses Beitrags:  
Dtsch Arztebl 2014; 111(33–34): A 1408–10

#### Anschrift des Verfassers

Prof. Dr. med. Gerhard Ehninger  
Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik I  
Universitätsklinikum „Carl Gustav Carus“  
Fetscherstraße 74  
01307 Dresden

@ Literatur im Internet:  
[www.aerzteblatt.de/lit3314](http://www.aerzteblatt.de/lit3314)  
oder über QR-Code

