

## Deutscher Konsensus 2021 zur Spenderauswahl für die allogene Stammzelltransplantation

Ein Positionspapier der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelltherapie (DAG-HSZT), der Pädiatrischen Arbeitsgemeinschaft Stammzelltransplantation und Zelltherapie (PAS&ZT) und der Deutschen Gesellschaft für Immungenetik (DGI)

Autoren: DGI - K Fleischhauer, E Arrieta-Bolanos, F Ayuk, D Fürst, M Füssel, P Horn, J Mytilineos, H Tran;  
PAS&ZT – M Eyrich, P Lang, R Meisel; DAG-HSZT – W Bethge, M Bornhäuser, P Dreger, G Kobbe, H Ottinger, J Schetelig, M Stelljes, E Wagner, R Zeiser, N Kröger

### Gliederung

1. Einleitung	2
2. Definition allogene Spender	3
a. HLA-idente Geschwisterspender	3
b. Fremdspender (FS)	4
c. Haploidente Familienspender	4
d. Nabelschnurblutspender	4
3. Ablauf der Fremdspendersuche	5
4. HLA-Diagnostik	6
a. HLA-Labor	6
b. HLA-Typisierung	7
c. HLA-Typisierungen zur Kompatibilitätsbestimmung	7
d. Untersuchung auf HLA-Antikörper	8
5. Kriterien für die Auswahl von HLA-identen Geschwisterspendern	9
6. Kriterien für die Auswahl von Fremdspendern	9
a. Spender-unabhängige Faktoren	9
b. HLA	10
c. Alter	11
d. Weitere Parameter	12
7. Kriterien für die Auswahl von haploidenten Familienspendern	13
a. HLA-Antikörper (DSA)	13
b. Weitere Parameter	13
8. Kriterien für die Auswahl von Nabelschnurprodukten	16
9. Spenderauswahl bei Zweittransplantation	17
10. Algorithmus zur Spenderauswahl 2021 (mit Flussdiagramm)	17
11. Ausblick	20
12. Literaturverzeichnis	20
13. Abkürzungen	29

Zur besseren Lesbarkeit wurde auf einstimmigen Beschluss der Autoren auf Gendern verzichtet, unter dem Einverständnis, dass die relevanten Bezeichnungen sich immer auf männliche und weibliche Personen beziehen.

## 1. Einleitung

Die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (allo-HSZT) ist eine etablierte Säule der kurativ intendierten Therapie von malignen und nicht-malignen hämatologischen Erkrankungen entwickelt und wird auch zur Behandlung bestimmter genetischer Defekte des Immunsystems und Stoffwechsels eingesetzt <sup>1,2</sup>. Für viele maligne hämatologische Erkrankungen stellt die allo-HSZT die meist erprobte Form der adoptiven Immuntherapie mit dem höchsten kurativen Potential dar. Hierbei werden nach Konditionierung im Patienten verbleibende Tumorzellen durch die transferierten Immunzellen des Spenders kontrolliert, ein Prozess, der als Spender-gegen-Tumor Reaktion bzw. im Englischen als *graft-versus-leukemia* (GvL) -Effekt bezeichnet wird. Angriffspunkte des überwiegend von Spender T-Zellen induzierten GvL-Effekts sind insbesondere polymorphe Gewebemerkmale, welche sowohl Humane Leukozyten Antigene (HLA) als auch durch sie präsentierte polymorphe Peptide umfassen, die als *major* bzw. *minor* Histokompatibilitätsantigene bezeichnet werden <sup>3 4</sup>. Dem erwünschten therapeutischen GvL-Effekt steht jedoch der ebenfalls durch Spender T-Zellen vermittelte Effekt auf epitheliale Gewebestrukturen gegenüber, welcher klinisch zur akuten oder chronischen Transplantat-gegen-Wirt Reaktion (*graft-versus-host disease*: GvHD) führt, die eine der Hauptursachen der Transplant-assoziierten Morbidität und Mortalität (TRM) darstellt. Die zur Prophylaxe der GvHD erforderliche Immunsuppression erhöht wiederum das Risiko von Infektionen, welche ebenfalls zur Morbidität und TRM beitragen und zugleich den GvL-Effekt reduzieren können. Klinisch wurden in den letzten Jahren große Fortschritte in der Prävention und Behandlung von Infektionen und GvHD erzielt, was zu einer signifikanten Verbesserung der Überlebensraten durch Reduzierung der TRM geführt hat <sup>5 6</sup>. Dennoch stellen die GvHD und insbesondere der Krankheitsrückfall, für den weniger einschneidende Fortschritte verzeichnet werden konnten, die wichtigsten Limitationen der allo-HSZT dar <sup>7</sup>. Um das GvHD Risiko zu minimieren und den GvL-Effekt maximal zu nutzen, kommt neben anderen Faktoren der Spenderauswahl eine besondere Bedeutung zu.

Während in den 1990er Jahren Knochenmark von HLA-identen Geschwisterspendern die vornehmliche Quelle von hämatopoetischen Stammzellen für die allo-HSZT darstellte, hielten mit der Einführung von klinischen Protokollen zur Stammzellgewinnung aus peripherem Blut <sup>8</sup> sowie neuen Formen der T-Zell Depletion durch pharmakologische Agenzien wie das Anti-Thymozyten Globulin (ATG) oder Anti-T Lymphozyten Globulin (ATLG) , auch andere Spender Einzug in die allo-HSZT <sup>9 10</sup>. Insbesondere werden vermehrt HLA-kompatible Fremdspender (FS) eingesetzt, die heute die häufigste Spenderquelle darstellen <sup>11</sup>. Aktuell befinden sich mehr als 38 Millionen FS in den internationalen Registern (<https://statistics.wmda.info/>), so dass ein HLA-kompatibler FS für bis zu 90% der Patienten identifiziert werden kann, obwohl diese Wahrscheinlichkeit in Abhängigkeit der ethnischen Herkunft erheblich niedriger sein kann <sup>12</sup>. Zudem wurden neue klinische Plattformen der T-Zell Depletion entwickelt, zuletzt durch die möglichst wenig eingreifende TCRab/CD19 Depletion und seit etwa 10 Jahren durch Immunprophylaxe mittels ATG/ATLG oder post-transplant Cyclophosphamid (PtCy) <sup>13 14</sup>. Durch diese Protokolle konnten auch Angehörige als Spender herangezogen werden, die in einem HLA-Haplotyp vom Patienten differieren. Da für fast alle Patienten mindestens ein haploidenter Spender in der Familie gefunden werden kann und aufgrund der logistischen und finanziellen Vorteile der GvHD Prophylaxe mit ATG oder PTCY, findet die haploidente Transplantation

weltweit zunehmend Anwendung <sup>11</sup>. Bereits vorher fand auch die Transplantation von Blutstammzellen aus Nabelschnurblut eines oder mehrerer nicht-verwandter Spender Einzug in das Spektrum der klinischen Möglichkeiten <sup>15</sup>, allerdings wird diese Spenderquelle in Deutschland und international wegen der attraktiven Alternativen zunehmend seltener genutzt (DRST Jahresbericht 2019; <http://www.drst.de/drst/download.html>) <sup>16,17</sup>.

Die für die meisten Patienten bestehende Fülle an Möglichkeiten in der Auswahl des am besten geeigneten allogenen Stammzellspenders macht es erforderlich, evidenz-basierte klinische Leitlinien hierfür zu entwickeln. Dieser Aufgabe hat sich die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelltherapie (DAG-HSZT; ehemals Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmarkstransplantation, DAG-KBT), in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Immunogenetik (DGI) im Jahr 1997 erstmals gestellt <sup>18</sup>. Der letztmalig im Jahre 2013 überarbeitete Deutsche Konsensus zur Spenderauswahl in der allo-HSZT wurde hier nun unter Berücksichtigung der neuesten klinischen und immunogenetischen Erkenntnisse aktualisiert. Hierzu wurden drei Expertengruppen der immunogenetischen (DGI) und der klinischen (DAG-HSZT und PAS&ZT) Aspekte gebildet, welche einen auf dem aktuellen wissenschaftlich-klinischen Kenntnisstand beruhenden Entwurf der jeweils relevanten Kapitel erarbeiteten (DGI: Kapitel 2, 4, 6, 8; DAG-HSZT und PAS&ZT: Kapitel 3, 5, 7,9). Dieser wurde sowohl schriftlich als auch in mehreren virtuellen gemeinsamen Sitzungen mündlich, im Kreis der Expertengruppen im Einzelnen diskutiert. Dem vorliegenden finalen Konsensus wurde von allen Mitgliedern der Expertengruppen zugestimmt.

## 2. Definition allogene Spender

HLA-Merkmale sind beim Menschen im „major histocompatibility complex“ (MHC) auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6p im Menschen kodiert und werden nach Mendelschen Regeln durch je ein mütterliches und ein väterliches Chromosom vererbt. Die Gesamtheit der auf ein und demselben Chromosom befindlichen HLA-A, -B, -C, -DR, -DQ und -DP Allele wird als Haplotyp bezeichnet. Alle HLA-Allele auf den beiden Haplotypen werden ko-dominant exprimiert, so dass jede Zelle von diesen 6 HLA-Genorten bis zu 12 verschiedene Allele exprimiert. Liegen auf dem mütterlichen und väterlichen Chromosom unterschiedliche Allele für einen HLA-Genort vor, spricht man von einer Heterozygotie, sind die beiden Allele für einen HLA-Genort zufällig dieselben, spricht man von einer Homozygotie für diesen Genort.

### a. HLA-idente Geschwisterspender

Leibliche Geschwister des Patienten, die von Mutter und Vater jeweils dasselbe Chromosom 6 geerbt haben und daher in allen 12 HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 und -DPB1 Allelen übereinstimmen, sind mit dem Patienten HLA-ident. Ausnahmen kann es geben, wenn es durch Rekombination zum Vertausch einzelner HLA-Allele zwischen den beiden Chromosomen eines Elternteils kommt, die Häufigkeit hierfür liegt je nach HLA-Genort bei bis zu 1%. Daher sollte, wenn möglich, die HLA-Identität durch Typisierung aller 6 HLA-Genorte der beiden Geschwister überprüft werden.

Für Geschwisterspender wird der Begriff **HLA-Identität** vorgehalten (im Gegensatz zur **HLA-Kompatibilität**, der für FS vorgehalten wird, s. Abschnitt 2b). Dabei sollte zwischen

der *genotypischen HLA-Identität* und der *allelischen HLA-Identität* unterschieden werden. Auf der Basis der geltenden Standards der European Federation for Immunogenetics (EFI) kann der Befund der genotypischen HLA-Identität nur dann gestellt werden, wenn die Typisierung der Eltern oder weiterer Geschwister die eindeutige Abgrenzung der vier familiären Haplotypen erlaubt. Ist die Identifikation der familiären Haplotypen aus vorliegenden HLA-Typisierungen nicht sicher möglich, sollte der Begriff der allelischen HLA-Identität verwendet werden.

Gemäß den Mendelschen Regeln liegt die stochastische Wahrscheinlichkeit der genotypischen HLA-Identität zweier Geschwister bei 25%. Bei häufigen HLA-Haplotypen können gelegentlich allelisch HLA-identen Spender auch in der erweiterten Familie (Tanten, Onkel, Cousins, Cousinen, leibliche Kinder) gefunden werden.

**b. Fremdspender (FS)**

FS sind gesunde Erwachsene, die sich freiwillig für eine anonyme Knochenmark- oder Blutstammzellspende zur Verfügung gestellt haben und deren HLA-Merkmale in internationalen Registern gespeichert sind. Sie sind also nicht mit dem Patienten verwandt, stimmen aber zufällig für eine Mindestanzahl von HLA-Genorten mit ihm überein. Die Übereinstimmung wird als Anzahl der identen HLA-Allele gegenüber der Gesamtzahl an berücksichtigten HLA-Allelen ausgedrückt, also z.B. 9/10 oder 12/12. Da bei FS keine Familientypisierung erfolgt, kann eine Zuordnung der einzelnen HLA-Allele zu den jeweiligen Haplotypen nicht gemacht werden, da diese mit aktuellen Typisierungsmethoden nicht möglich ist. Daher wird in Abgrenzung zu verwandten Spendern der Begriff **HLA-Kompatibilität** verwendet (s. auch Abschnitt 2a).

**c. Haploidente Familienspender**

Haploidente Familienspender sind Verwandte, bei denen eines der beiden Chromosomen 6 mit dem Patienten genotypisch übereinstimmt, das andere jedoch unterschiedlich ist. Es kann also Haploidität für den mütterlichen oder den väterlichen Haplotyp bestehen. Entsprechend sind Verwandte ersten Grades (Eltern, leibliche Kinder) immer haploident. Geschwister können haploident sein, die stochastische Wahrscheinlichkeit hierfür beträgt nach den Mendelschen Gesetzen 50%. Zudem können haploidente Spender auch in der erweiterten Familie (Tanten, Onkel, Cousins, Cousinen) gefunden werden. Wie bei HLA-identen Geschwistern sollte die genotypische Haploidität wenn möglich durch Segregation des übereinstimmenden Haplotyps in Familienstudien bestätigt werden. Ist dies nicht möglich, sollte analog zu den HLA-identen Geschwistern von *allelischer Haploidität* gesprochen werden. Aufgrund der Definition sind immer mindestens die Hälfte der HLA-Merkmale (ein Haplotypblock) übereinstimmend (6/12). Jedoch können zufällig weitere Merkmale übereinstimmen, sodass der HLA-Kompatibilitätsgrad größer als 6/12 sein kann.

**d. Nabelschnurblutspender**

Plazentarestblut ist reich an hämatopoetischen Stammzellen. Bei Geburt können in der Regel ca. 50-60 ml gewonnen und kryokonserviert werden. Die biologischen

Eigenschaften unterscheiden sich von peripheren Blutstammzellen und Knochenmark, insbesondere dadurch, dass die im Nabelschnurblut vorhandenen naiven T Zellen weniger reagibel sind, was das Risiko einer GvHD reduziert. Andererseits führt die limitierte Zahl an hämatopoetischen Stammzellen zu einer langsameren hämatopoetischen Rekonstitution, bzw. zu einem erhöhten Risiko eines Nichtanwachsens (Graft failure). Aufgrund dessen ist vor allem die Toxizität durch Infektionen in der Frühphase nach Transplantation ein Problem. Demgegenüber kann ein Vorteil in der schnellen Verfügbarkeit des Nabelschnurprodukts bestehen. Die Typisierung aller 6 HLA Genorte wird auch für Nabelschnurblutspender empfohlen, allerdings beschränkt sich die Kompatibilitätssuche meist auf die Genorte HLA-A, -B, -C, und -DRB1.

### 3. Ablauf der Fremdspendersuche

Die Fremdspendersuche wird über eine Sucheinheit in Kooperation mit dem ZKRD (Zentrales Knochenmarkspender Register Deutschland) abgewickelt. Für die Sucheinleitung müssen dem ZKRD folgende Dokumente vorgelegt werden:

- a) Einverständniserklärung des Patienten
- b) Ärztliches Gutachten (Indikationsstellung zur Fremdspendersuche)
- c) Primär- (im Rahmen der Primärdiagnostik) und Bestätigungs-Typisierung des Patienten

Einverständniserklärung und Ärztliches Gutachten werden von der Transplantationsklinik erstellt und zusammen mit einer Blutprobe des Patienten an die Sucheinheit gesendet. Diese veranlasst anhand dieser Blutprobe die Bestätigungstypisierung des Patienten, reicht Einverständniserklärung und Ärztliches Gutachten an das ZKRD, welches die Kostenübernahme für die Fremdspendersuche beim Kostenträger beantragt. Sobald diese dem ZKRD vorliegt, wird die FS-Suche freigeschaltet und die Suchkoordinatoren haben mittels des ZKRD-Systems Bone Marrow Donor (BMD)net Zugriff auf alle national und international registrierten Spender. Die Spender mit der größten Übereinstimmung zum Patienten und dem jüngsten Alter finden sich auf den Matchlisten an oberster Position. Spender, die in die engere Wahl genommen wurden, müssen mittels einer Bestätigungstypisierung durch das Labor der Sucheinheit untersucht werden, damit der ursprünglich in der jeweiligen Spenderdatei (und im BMDnet) gelistete HLA-Typ vor der Transplantation anhand einer neuen Blutprobe gesichert wird. Dieses *Confirmatory Typing* (CT) des Spenders wird von der Sucheinheit über das BMDnet System des ZKRD elektronisch angefordert und vom ZKRD an die jeweilige spenderführende Datei im In- oder Ausland weitergeleitet. Die Testung erfolgt im HLA-Labor, mit dem die Sucheinheit zusammenarbeitet. Im Rahmen der CT-Testung werden gleichzeitig durch die spenderführende Datei die relevanten Infektionsmarker sowie die Blutgruppen- und Rhesusfaktorbestimmung der angeforderten Spender bestimmt. Diese werden ebenfalls der Sucheinheit (und der Transplantationsklinik) über das BMDnet System zur Verfügung gestellt.

Die Ergebnisse der CT-Testung werden ins BMDnet-System eingepflegt. Darüber hinaus wird ein Befund der CT-Testung an die Klinik gesendet. Unter Umständen kann vor einer CT-Testung

eine zusätzliche Typisierung einzelner Genorte bzw. weitere Informationen über den Spender (*Cytomegalie Virus* [CMV]-Serostatus, aktueller Gesundheitszustand etc.) eingeholt werden. Wenn ein Spender mit HLA-Differenzen (also ein unverwandter, inkompatibler verwandter oder Nabelschnurblut Spender mit mindestens einer Differenz für HLA-A, -B, -C, -DRB1 oder -DQB1) für die Transplantation in Betracht gezogen wird, ist es empfehlenswert, ein HLA-Crossmatch und einen Antikörpersuchtest (s. Kapitel 4d) durchzuführen, um auszuschließen, dass der Patient Antikörper gegen die inkompatiblen HLA-Merkmale des Spenders aufweist. Ist die Typisierung des Spenders bestätigt und gegebenenfalls der HLA-Crossmatch negativ, so kann der Spender zur Stammzellspende angefordert werden – dies wird als Workup bezeichnet. Diese kann bei inländischen Spendern direkt zwischen der Transplantationsklinik und der spenderführenden Datei abgewickelt werden oder alternativ über das ZKRD. Bei ausländischen Spendern muss die Workup-Anforderung immer über das ZKRD erfolgen.

Da heutzutage ein großer Teil der Spender bereits im Vorfeld hochauflösend typisiert ist, kann man bei dringlichen Fällen das CT gleichzeitig mit dem Workup anfordern. Dies sollte allerdings nur in extremen Ausnahmesituationen erfolgen. Auch die gleichzeitige Workup-Anforderung von zwei Spendern sollte mit Rücksicht auf die Spender nur mit äußerster Zurückhaltung praktiziert werden. Im Gegensatz dazu ist die gleichzeitige Anforderung von CTs von mehreren Spendern möglich und sogar empfehlenswert, damit im Bedarfsfall rasch auf einen Ersatzspender zurückgegriffen werden kann.

Entfällt die Indikation zu einer allo-HSZT bevor ein geeigneter FS gefunden ist, muss die Sucheinheit zeitnah darüber informiert werden, damit die Spendersuche beendet wird.

#### 4. HLA-Diagnostik

Die HLA-Diagnostik umfasst die HLA-Typisierung sowie die Bestimmung von HLA-Antikörpern. Während die HLA-Typisierung früher vorwiegend serologisch, d.h. mittels spezifischer Antiseren durchgeführt wurde, beruht sie heutzutage fast ausschließlich auf molekularbiologischen Methoden, insbesondere dem Next Generation Sequencing (NGS). Die Antikörperbestimmung umfasst hingegen sowohl die Spezifität von Antikörpern als auch die Suche nach für den Transplantat-Empfänger oder –Spender-spezifischen Antikörpern, und beruht auf zellulären und/oder protein-biochemischen Methoden.

##### a. HLA-Labor

Ein Labor, das Histokompatibilitätstestungen, HLA-Antikörpersuchen und Verträglichkeitstestungen im Bereich der Blutstammzellspende durchführt:

- muss eine Akkreditierung durch die EFI und/oder die American Society for Histocompatibility and Immunogenetics (ASHI) besitzen, mindestens für die klinische Kategorie „Hämatopoetische Stammzelltransplantation“ und für die technischen Kategorien „HLA-Klasse I und II Typisierung niedrig und / oder hoch aufgelöst“ und „HLA-Antikörpertestung“.
- muss die methodischen Voraussetzungen für die Erkennung von neudefinierten und für die allogene Stammzelltransplantation relevanten Allelen entsprechend dem wissenschaftlichen Kenntnisstand erfüllen.

## **b. HLA-Typisierung**

Die Terminologie der HLA-Allele und -Antigene muss dem aktuellen Bericht des World Health Organization (WHO)-Nomenklatur-Komitees entsprechen <sup>19</sup>.

Grundsätzlich werden zwei Typisierungsaufösungen unterschieden:

- Eine *niedrigauflösende* HLA-Testung fordert die eindeutige Angabe des ersten Feldes einer bestimmten HLA-Allel-Bezeichnung, z.B. HLA-A\*24.
- Eine *hochauflösende* HLA-Testung wird über die Identifizierung der HLA-Allele definiert, welche die gleiche Proteinsequenz an der Antigenbindungsstelle zeigen. Das bedeutet, dass bei einer hochauflösenden HLA-Testung mindestens die ersten beiden Felder der HLA Allel Bezeichnung angegeben werden müssen, z.B. HLA-A\*24:02. Alle Ambiguitäten, die aus einem Polymorphismus innerhalb von Exon 2 und 3 für HLA Klasse I bzw. Exon 2 für HLA Klasse II resultieren, müssen aufgelöst werden. Dies kann durch die Angabe von *P-Gruppen* (kodierend für gleiches Protein) oder *G-Gruppen* (gleiche Nukleotidsequenzen in den die Antigenbindungstasche kodierenden Exonen) geschehen. Zudem müssen alle *Null-Allele* ausgeschlossen werden, d.h. alle Allele die aufgrund ihres Polymorphismus nicht auf der Zelloberfläche exprimiert werden, unabhängig davon wo sich der Polymorphismus befindet. Sowohl für P- und G- Gruppen als auch für *Null-Allele* gilt, dass nur diejenigen Allele aufgelöst bzw. ausgeschlossen werden müssen, welche den *common and well documented (CWD)* Allelen nach der jeweils aktuell gültigen CWD Allelliste zugeordnet sind <sup>20 21,22</sup>.

## **c. HLA-Typisierungen zur Kompatibilitätsbestimmung**

Die HLA-Testungen dienen dazu, die Übereinstimmung von Patient und Spender für relevante HLA-Merkmale möglichst genau festzustellen. Dabei ist nach der aktuellen Literatur die hochauflösende Typisierung der beiden Allele aller 6 Genorte (12/12) zu berücksichtigen (s. Abschnitt 5 und 6b) <sup>19,23-26</sup>. Die Feststellung der genotypischen HLA-Identität bei Geschwisterspendern ist nicht obligat, kann aber ergänzend durchgeführt werden.

Die HLA-Typisierung von Patienten im Rahmen der *Familienspendersuche* soll initial nach Möglichkeit eine hochauflösende HLA-Typisierung der Genorte HLA-A, -B, -C, -DRB1 umfassen. Wird ein potentiell HLA-identer oder haploidenter Familienspender identifiziert, kann ergänzend versucht werden, die genotypische HLA-Identität durch die Bestimmung der vier Haplotypen zu beweisen. Dies ist über die Testung der direkten Familienmitglieder (nicht nur der Eltern, sondern ggfls. auch der Geschwister und/oder Kinder des Patienten) möglich und setzt voraus, dass die Segregation der vier Haplotypen klar definiert wird. In diesem Fall sollten alle sechs HLA-Genorte einschließlich DQB1 und DPB1 mindestens niedrigauflösend typisiert werden, um das Vorhandensein einer Rekombination auszuschließen. Ist die Definition der vier Haplotypen durch die Familienstudie nicht möglich, muss die allelische HLA-Identität mindestens der Genorte HLA-A, B, C, DRB1 und DQB1 des/der gemeinsamen Haplotypen über eine hochauflösende Testung nachgewiesen werden. Die HLA-

Typisierung von Patient und ausgewähltem Spender muss immer durch eine Bestätigungstypisierung aus einer unabhängigen zweiten Probe gesichert werden. Die Bestätigungstypisierung muss mindestens niedrigauflösend für die Genorte HLA-A, -B, -C, -DRB1 durchgeführt werden, eine hochauflösende Bestätigungstypisierung aller sechs Genorte wird empfohlen.

Für die Einleitung der *Fremdspendersuche* muss eine hochauflösende Typisierung aller sechs Genorte des Patienten aus einer Probe, und eine niedrigauflösende Bestätigungstypisierung mindestens der Genorte HLA-A, -B, -C, -DRB1 aus einer zweiten, unabhängigen Probe vorliegen. Eine der beiden Typisierungen sollte in dem mit der Sucheinheit assoziierten Labor durchgeführt werden. Für infrage kommende nicht verwandte Spender wird eine hochauflösende Typisierung aller sechs Genorte (HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1, -DPB1) empfohlen. Die Registertypisierung (erfolgt bei Erfassung des Spenders) wird als Bestätigungstypisierung akzeptiert, sofern sie mindestens die Genorte HLA-A, -B, -C und -DRB1 umfasst. Genügt die Registertypisierung diesen Anforderungen nicht, sollte eine niedrig auflösende Bestätigungstypisierung des Spenders mindestens der Genorte HLA-A, -B, -C, -DRB1 aus einer zweiten, unabhängigen Probe erfolgen.

#### **d. Untersuchung auf HLA-Antikörper**

Vor jeder Suche, bei der ein Einsatz von Spendern mit HLA-Differenzen in Frage kommt, sollte der Patient auf das Vorliegen von HLA-Antikörpern untersucht werden, da diese das Anwachsen des Transplantats behindern, das Risiko eines primären Transplantatversagens erhöhen und daher mit erhöhter Transplantations-assoziiertes Mortalität verbunden sind <sup>27-32</sup>. Spender mit HLA-Differenzen umfassen alle haploidenten Spender, die meisten Nabelschnurblutspender und <10/10 FS, wo es hinreichende Evidenzen für die klinische Relevanz von DSA gibt. Außerdem kann die Antikörpersuche auch bei FS mit HLA-DPB1 Differenzen sinnvoll sein <sup>33 34</sup>.

Der *HLA-Antikörper-Suchtest* dient dem Nachweis bzw. Ausschluss von HLA-Antikörpern ohne genauere Bestimmung der Spezifität. Er sollte mit Hilfe der Complement Dependent Cytotoxicity (CDC) Methode oder einer anderen validierten Methode (Festphasen-Assays wie z. B. Bead-Assays) durchgeführt werden, die im Vergleich zu CDC eine vergleichbare oder höhere Sensitivität und Spezifität aufweist <sup>35</sup>. Die *HLA-Antikörper-Identifikation* erfolgt mit analogen Methoden zum Suchtest, aber mit einem entsprechend erweiterten Antigenpanel (oft mit Einzelantigenen). Bei positivem Befund sind weitere Testungen zur Bestimmung von Komplement-bindenden HLA-Antikörpern mit Einzelantigenen (z. B. Bead-Assays für C1q-Bindung) sinnvoll <sup>29</sup>. Der Schwellenwert des jeweiligen Assays zur Ermittlung der Positivität muss definiert werden. Die HLA-Antikörper-Identifikation kann helfen, Spender mit korrespondierenden HLA-Differenzen bei der Spendersuche auszuschließen. Nach einem Alloimmunisierungsereignis vor der Transplantation (Schwangerschaft, Bluttransfusion, vorherige Transplantation) sollte der HLA-Antikörper-Suchtest wiederholt werden.



Liegen bei einem Patienten CDC-positive HLA-Antikörper vor, kann zusätzlich zum HLA-Antikörper-Suchtest und der HLA-Antikörper-Identifikation auch der *Serologische Crossmatch* zum Einsatz kommen, welcher einen Hinweis auf das Vorliegen von zytotoxischen Donor-Spezifischen Antikörpern (DSA) gegen einen bestimmten Spender geben kann. Dieser wird empfohlen, wenn die Auswahl eines Spenders mit HLA-Differenzen erwogen wird. Er erfolgt meist mittels CDC, kann aber auch mit anderen validierten Methoden wie z.B. durchflusszytometrisch durchgeführt werden.

## 5. Kriterien für die Auswahl von HLA-identen Geschwisterspendern

Prinzipiell können alle Verwandten ersten Grades des/der Patienten/in einer hochauflösenden HLA-Typisierung (HLA-A, B, C, DRB1) unterzogen werden. Sollten mehrere HLA-idente Geschwisterspender innerhalb einer Familie zur Auswahl stehen, sollten unter anderem vor allem Alter, Geschlecht und CMV Status (nach individueller Situation des Patienten gewichtet) wie folgt berücksichtigt werden.

Alter*	•der/die jüngere Spender/in wird favorisiert (außer bei Minderjährigen)
CMV Status	•seronegative Spender für seronegative Patienten •ansonsten CMV Status konkordant wenn möglich
Geschlecht	•bei männlichem Patienten wird ein männlicher Spender bevorzugt

\*Die aktuellen Familiengrößen lassen in > 80% der Fälle nur einen HLA-identen Geschwisterspender erwarten. Bei Altersunterschied bzw. in der Pädiatrie sollte generell überprüft werden, ob das Gewicht des/r Spenders/in die Entnahme einer ausreichenden Stammzellmenge ermöglicht. Weiterhin wird bei Spender/innen, die älter sind als 50 Jahre empfohlen, kardiovaskuläre Risikofaktoren und etwaige Komorbiditäten bei der Spendervoruntersuchung zu beachten. Stehen mehrere HLA-idente Geschwisterspender zur Verfügung so ist ein volljähriger Spender einem minderjährigen Spender zu bevorzugen bzw. innerhalb der Gruppe der minderjährigen Spender der einwilligungsfähige Jugendliche.

## 6. Kriterien für die Auswahl von Fremdspendern

### a. Spender-unabhängige Faktoren

Die Grunderkrankung des Patienten sollte bei der Spenderauswahl immer berücksichtigt werden. Da Patienten mit nicht-malignen Erkrankungen nicht von der durch alloreaktive Spenderzellen vermittelten GVL profitieren, sollte hier die bestmögliche HLA-Kompatibilität angestrebt werden um das Risiko der GVHD-

assoziierten Toxizität möglichst gering zu halten. Bei Patienten mit malignen Erkrankungen hingegen kann die Erkennung von HLA-Differenzen durch alloreaktive Spender Immunzellen signifikant zur Immunkontrolle der Grunderkrankung und somit zum kurativen Effekt der allo-HSZT beitragen, dies ist gegen das GVHD Risiko individuell abzuwägen<sup>36</sup>. Der negative Effekt einer HLA-Differenz scheint bei Erkrankungen mit Standardrisiko ausgeprägter zu sein als bei Hochrisiko-Erkrankungen, unabhängig von der Intensität der Konditionierung<sup>23,25,37</sup>. Dennoch ist auch bei Hochrisiko-Neoplasien grundsätzlich die bestmögliche HLA-Kompatibilität zu bevorzugen.

#### **b. HLA**

In der allo-HSZT stellt die Erkennung von HLA-Differenzen durch Spender-Immunzellen die wichtigste transplantationsbiologische Barriere dar. Die Alloreaktivität beeinflusst sowohl die unerwünschte GVHD als auch den erwünschten GVL Effekt. Ziel der Spenderauswahl bei malignen Grunderkrankungen ist daher eine Minimierung des GVHD-Risikos bei möglichst erhaltenem GVL-Effekt, um größtmögliche Sicherheit und Wirksamkeit zu erzielen.

Die Relevanz von HLA-A, -B, -C, und -DRB1 (8/8) wurde in vielen älteren und jüngeren Studien gezeigt und ist unumstritten<sup>23-25,38</sup>. Kontroversen existieren hinsichtlich des Einflusses von HLA-DQB1 Differenzen (10/10). Jedoch ist zu beachten, dass aufgrund der HLA-DR/DQ Kopplung HLA-DQ-Differenzen bei HLA-DRB1-identen Transplantationen selten sind, was die Aussagekraft der Studien einschränkt. In einer großen internationalen Studie konnte keine signifikante Assoziation zwischen HLA-DQB1-Differenzen und klinischen Endpunkten festgestellt werden<sup>38</sup>. Jedoch zeigte sich in einer Metaanalyse eine signifikant erhöhte transplantationsassoziierte Mortalität und grenzwertig erhöhte Gesamtmortalität bei Vorliegen einer isolierten HLA-DQB1-Differenz<sup>39</sup>. Auch wenn die US-amerikanischen Leitlinien anders lauten<sup>40</sup>, sollte daher standardmäßig ein für die Genorte HLA-A, -B, -C, -DRB1 und -DQB1 in hochauflösender Typisierung kompatibler Spender (10/10 Spender) gesucht werden. Wenn ein solcher nicht vorhanden ist, kann ein <10/10 kompatibler Spender oder eine alternative Spenderquelle (**siehe Graphik 1**) herangezogen werden. Bei der Auswahl von unverwandtem FS mit nur einer HLA-A, -B, -C, -DRB1 oder -DQB1 Differenz (9/10), werden nach gegenwärtiger Datenlage HLA-DQB1 Differenzen am besten toleriert und sollten daher vorgezogen werden<sup>23,24</sup>. Einzelne Studien berichteten, dass bei HLA-C eine Allel-Differenz sich im Vergleich zu Antigen-Differenz nicht signifikant auf das Patientenüberleben auswirkte. Insbesondere bei HLA-C-Allel-Differenzen scheint es permissive Kombinationen zu geben (beispielsweise HLA-C\*03:03/03:04), welche zu bevorzugen sind<sup>41</sup>. FS mit zwei oder mehr HLA-A, -B, -C, -DRB1 oder -DQB1 Differenzen (≤8/10) sollten nur nach sorgfältiger Nutzen-/Risikoanalyse unter Berücksichtigung anderer Stammzellquellen (haploidenter Spender, Nabelschnurblut) akzeptiert werden.

Der HLA-DPB1-Genort nimmt insofern eine Sonderstellung ein, als er eine schwache Kopplung mit HLA-DR/DQ aufweist. Daher liegt bei über 80% der HLA-DR/DQ-identen Paare eine HLA-DPB1-Differenz vor, so dass es oft nicht praktikabel ist, nach einem HLA-

DPB1-identen Spender zu suchen. Zudem wurde in vielen Studien gezeigt, dass HLA-DPB1-Differenzen das Nutzen-Risiko Verhältnis zwischen GVL und GVHD gut widerspiegeln, da sie mit signifikant reduziertem Risiko des Krankheitsrückfalls, aber auch der erhöhten GVHD verbunden sind, so dass sich unter dem Strich kein Vorteil für das Gesamtüberleben ergibt<sup>26</sup>. Für HLA-DPB1-Differenzen wurde jedoch ein Modell von sogenannten permissiven T Zell Epitop (TCE) Differenzen entwickelt, welches das Gleichgewicht zugunsten der GVL verschiebt<sup>42,43</sup>. Dies geschieht aufgrund größerer Ähnlichkeit des Repertoires der vom Patienten oder Spender mit permissiven HLA-DPB1-Differenzen präsentierten Peptiden gegenüber nicht-permissiven HLA-DPB1-Differenzen<sup>44</sup>, die mit höherer Transplant-assoziiertes Sterblichkeit verbunden sind<sup>26</sup>. Daher sollten bei Vorhandensein von mehreren 10/10 Spendern nicht-permissive HLA-DPB1 TCE-Differenzen vermieden werden, welche im Optimatch Programm des ZKRD automatisch angezeigt werden. Bei nicht-maligner Grunderkrankung ist auf Grund des fehlenden Vorteils des GVL Effekts ein HLA-identer Spender, wenn vorhanden, gegenüber dem HLA-DPB1-permissiven Spender zu bevorzugen<sup>45</sup>. Bei maligner Grunderkrankung liegen hingegen zur Wertigkeit von HLA-identen oder permissiv HLA-DPB1-differenten Spendern keine abschließenden Daten vor<sup>43,46</sup>. Manche Studien haben auch einen Einfluss der Anzahl an HLA-DPB1-Differenzen gezeigt<sup>47,48</sup>. Darüber hinaus wurde das Risiko der GVHD, nicht aber des Krankheitsrückfalls, bei für ein einziges HLA-DPB1 Allel differenten Transplantationen mit der genetisch bestimmten Expressionsstärke dieses Allels im Patienten assoziiert<sup>49</sup><sup>50</sup><sup>51</sup>. Die Vermeidung dieser Konstellation fällt häufig, aber nicht immer, aufgrund der Kopplung von HLA-DPB1 Exon-Intron Polymorphismen mit der Vermeidung einer nicht-permissiven HLA-DPB1 Differenz zusammen und sollte bei Patienten mit erhöhtem GVHD-Risiko berücksichtigt werden. Inwieweit die dargestellten Algorithmen zur Verträglichkeit der HLA-DPB1-Differenzen im 10/10 Kontext auch bei 9/10 allo-HSZT relevant sind, ist noch nicht abschließend geklärt.

Insgesamt gilt für alle Empfehlungen zur HLA-Kompatibilität, dass diese stark von anderen Faktoren beeinflusst werden können, insbesondere von der Art der GVHD Prophylaxe. So weisen Studien darauf hin, dass bei Einsatz von PtCy oder ATG/ATLG die Unterschiede zwischen 10/10 und 9/10 Transplantationen ausgeglichen werden könnten<sup>52,53</sup>, zur Klärung sind hier allerdings prospektive klinische Studien notwendig.

### c. **Alter**

In den letzten Jahren ist die Zahl der registrierten FS kontinuierlich gestiegen und liegt heute bei über 38 Millionen ([www.wmda.org](http://www.wmda.org)). Auf Grund dessen ist bei Vorhandensein eines 10/10 kompatiblen Spenders in den allermeisten Fällen (über 80%) zumindest ein weiterer 10/10 kompatibler Spender verfügbar. In diesem Fall sollten, neben den in Kapitel 6b diskutierten HLA-DPB1 Differenzen, auch nicht-HLA-Merkmale und Spender-unabhängige Merkmale (Kapitel 6a und 6d) bei der Spenderauswahl berücksichtigt werden. Studien haben gezeigt, dass das Spenderalter nach der 10/10 Kompatibilität die wichtigste Rolle für das Gesamtüberleben spielt<sup>25,54-56</sup>. Dieses verbessert sich jeweils um 3%, wenn ein um 10 Jahre jüngerer FS gewählt wird<sup>57</sup>. Dementsprechend

ist der Anteil jüngerer FS < 30 Jahre im Laufe der letzten 3 Dekade von 36% auf bis zu 69% angestiegen<sup>55</sup>. Studien, die keinen Einfluss vom Spenderalter auf Transplantationsergebnisse beobachtet haben, waren unizentrisch und hatten auch Familienspender eingeschlossen<sup>58</sup> oder multizentrisch, mit relativ wenig Patienten und ohne hochauflösende HLA-Typisierung<sup>59</sup>. Ob die Transplantationsergebnisse bei jungen FS besser sind als bei älteren HLA-identischen Geschwistertransplantationen ist derzeit nicht eindeutig beantwortbar und es kann diesbezüglich daher gegenwärtig keine Empfehlung ausgesprochen werden<sup>60</sup>.

#### **d. Weitere Parameter**

*Geschlecht:* Männliche Spender sollten insbesondere bei männlichen Patienten bevorzugt werden, da hier keine Alloreaktivität gegen Antigene auf dem Y-Chromosom zu erwarten ist. Zudem besteht keine Möglichkeit der Allo-Immunsierung durch vorherige Schwangerschaften, und es kann in der Regel eine größere Menge von Blutstammzellen gewonnen werden.

*CMV:* Die gegenwärtige Datenlage legt nahe, dass ein CMV seropositiver Spender für einen CMV seronegativen Patienten vermieden werden sollte<sup>61</sup>. Umgekehrt gilt, dass für einen CMV seropositiven Patienten ein CMV seropositiver Spender gewählt werden sollte<sup>62</sup>. Inwieweit dies durch moderne Methoden der pharmakologischen CMV-Prophylaxe relativiert wird, ist derzeit noch ungeklärt. Es ist also empfehlenswert, eine serologische CMV-Identität zwischen Patient und Spender anzustreben.

*ABO Blutgruppen:* Major, minor und bidirektionale ABO-Differenzen assoziieren in verschiedenen Studien mit leicht erhöhtem Mortalitäts- und GVHD-Risiko<sup>55 63</sup>. Die Effektstärke scheint jedoch geringer als die einer HLA-Differenz zu sein. Aufgrund dieser Daten und weiterer Komplikationsmöglichkeiten nach allo-HSZT mit ABO-inkompatiblen Spendern (v.a. Hämolyse, Aplastische Anämie) wird empfohlen, die ABO-Konstellation zwischen Patient und Spender verträglich zu wählen, falls entsprechende Spender zur Verfügung stehen. Das Kriterium ABO-Kompatibilität sollte jedoch der HLA-Kompatibilität, dem Spenderalter und dem CMV-Serostatus nachgeordnet sein. In der Pädiatrie steht bzgl. des ABO-Blutgruppenmerkmals potentieller Spender insbesondere das Risiko einer akuten Hämolyse im Rahmen der Transplantation nicht-erydepletierten Knochenmarks im Vordergrund.

*Killer Immunoglobulin-like Receptors (KIR):* Diese polymorphen Rezeptoren erkennen bestimmte Epitope auf HLA-B und -C Allotypen und inhibieren dadurch die Alloreaktivität der NK- und/oder T-Zellen, auf denen sie exprimiert werden. Sie werden im Menschen auf dem langen Arm des Chromosom 19 kodiert und können daher auch bei genotypisch HLA-identen Geschwistern unterschiedlich sein. Die derzeitige Datenlage bezüglich ihrer Rolle in der allo-HSZT ist inkonsistent. KIR-Polymorphismen scheinen vornehmlich bei myeloiden Grunderkrankungen eine Rolle zu spielen und zwar sowohl bei Transplantation von FS als auch von haploidenten Familienspendern<sup>64</sup>. Eine generelle Empfehlung zur Einbeziehung der KIR-

Genotypisierung in der Auswahl von allogenen Stammzellspendern kann derzeit jedoch nicht ausgesprochen werden.

*MHC-I related sequence A (MICA):* MICA- bzw. MICA-129-Differenzen wurden in verschiedenen Studien mit einer erhöhten GVHD-Rate bzw. erhöhtem Mortalitätsrisiko assoziiert<sup>65 66</sup>. Der biologische Mechanismus ist jedoch noch nicht geklärt, auch stehen weitere Bestätigungsstudien aus. Daher ist eine generelle Testung zum jetzigen Zeitpunkt nicht sinnvoll. Sollten jedoch nur Spender mit HLA-B-Differenzen zur Verfügung stehen, könnte auf Grund der starken genetischen Kopplung in Einzelfällen eine MICA-Typisierung bei Patient und Spender die Spenderauswahl erleichtern.

*DRB3/4/5:* DRB3/4/5-Differenzen scheinen zu erhöhter GVHD-Inzidenz und eventuell zu erhöhter transplantationsassoziiertes Mortalität beizutragen<sup>67 68</sup>. Eine prospektive Typisierung wird derzeit aber noch nicht empfohlen. Eine Typisierung kann in Einzelfällen jedoch sinnvoll sein, z.B. bei vorliegender Immunisierung des Patienten gegen DR52/DR53/DR51-Antigene oder zur Abklärung von ungewöhnlichen HLA-Klasse II Haplotyp-Assoziationen.

*HLA-E:* Es gibt erste Hinweise, dass der Spendergenotyp von HLA-E einen Einfluss auf den Erfolg der allo-HSZT haben könnte<sup>69</sup>. Die Datenlage lässt derzeit aber noch keine Empfehlung für die Spenderauswahl zu.

*HLA-B Leader:* Auch ein Methionin/Threonin Dimorphismus im ersten Exon von HLA-B, der innerhalb des sogenannten *Leader-Peptides* gelegen ist, wurde mit unterschiedlichem Risiko für GvHD und Sterblichkeit nach allo-HSZT von inkompatiblen FS sowie nach Nabelschnurbluttransplantation assoziiert<sup>38 70 71</sup>. Auch hier ist es jedoch in Erwartung von Bestätigungsstudien zu früh, um eine generelle Empfehlung auszusprechen.

## 7. Kriterien für die Auswahl von haploidenten Familienspendern

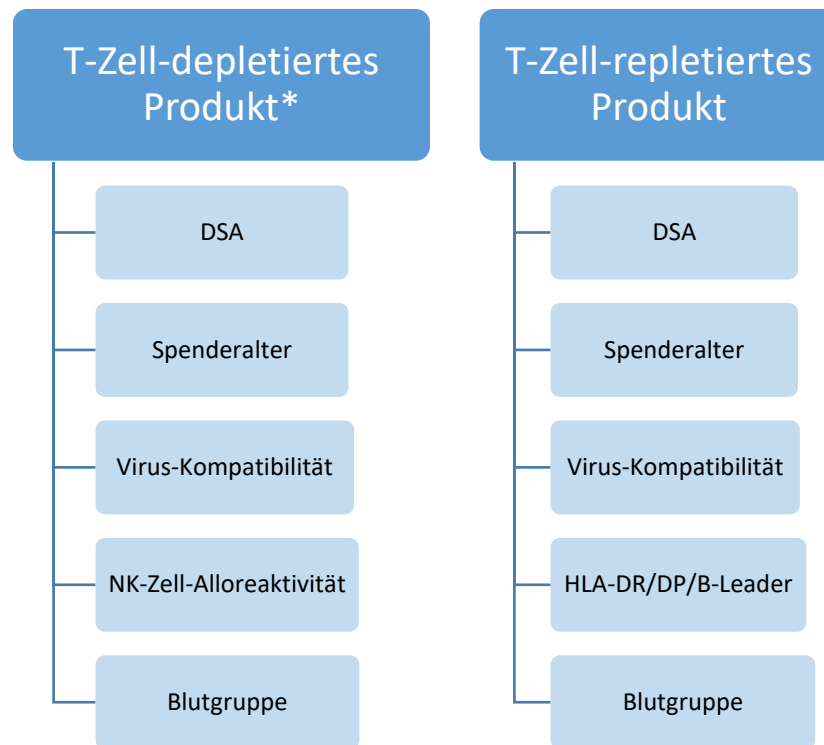
### a. *HLA Antikörper (DSA)*

Nach aktueller Datenlage ist das wichtigste Auswahlkriterium für haploidente Spender das Vorliegen im Patienten von nachweisbaren HLA-Antikörpern, die gegen HLA-Merkmale des Spenders gerichtet sind<sup>72 73 74</sup>. Haploidente Spender sollten nach Möglichkeit so ausgewählt werden, dass keine (komplementbindenden) DSA gegen die Antigene des nicht-geteilten Haplotyps des Spenders das Anwachsen des Transplantats behindern können.

### b. *Weitere Parameter*

Die den DSA nachgeordneten Kriterien für die haploidente Spenderauswahl basieren auf wenigen kleinen retrospektiven Studien. Das Evidenzniveau für einzelne Auswahlkriterien ist somit allgemein gering und die Rangfolge der Anwendung oft unbestimmt<sup>73 75 76</sup>. Die Listung der Auswahlkriterien in den nachfolgenden Empfehlungen beruht auf den Ergebnissen aus wenigstens einer retrospektiven plattformsspezifischen Studie mit mehr als

100 Patienten. Die Empfehlungen unterscheiden sich hinsichtlich des Einflusses immunogenetischer Faktoren (NK-Zell Alloreaktivität bzw. HLA) für Transplantationskonzepte mit *in vitro* T-Zell-depletierten Produkten (CD34+Positivselektion, CD3/CD19-Depletion und  $\alpha/\beta$  T-Zell-Depletion) oder mit T-Zell-repletierten Produkten (ATG/PtCy GvHD-Prophylaxe), wie in der Graphik dargestellt.



\*Bei pädiatrischen haploidenten HSZT, die meist mit T-Zell-depletierten Produkten durchgeführt werden, sind einige Besonderheiten zu beachten. Hier spielt das Spenderalter eine eher untergeordnete Rolle, da meist die relativ jungen Eltern als Spender in Frage kommen. Außerdem gab es zunächst Hinweise, dass die Auswahl von weiblichen Spendern und solchen, die eine KIR-Alloreaktivität gegenüber dem Patienten bzw. einen spezifischen, stimulatorischen KIR-Genotyp aufweisen, für das Rezidiv-freie Überleben günstig sind <sup>77,78</sup>. Ein Einfluss dieser Faktoren konnte jedoch in einer aktuellen Fallserie von über 80 haploidentischen Stammzelltransplantationen bei Kindern mit ALL und AML mit dem aktuell meist-verwendeten Verfahren der Depletion von  $\alpha\beta$ -TCR-positiven T-Zellen sowie CD19-positiven B-Zellen, nicht bestätigt werden <sup>80</sup>. In der Pädiatrie liegen bzgl. der Bedeutung des KIR-Matchings bzw. der KIR-Haplotypen bei haploidenten Spendern insofern divergierende Ergebnisse vor <sup>79,80</sup>, sodass eine abschließende Bewertung diesbezüglich noch nicht möglich ist. Der KIR-Status von Spender und Empfänger kann daher je nach Risikokonstellation und Einschätzung des Transplanteurs unter Umständen als weiteres Kriterium in der Spenderauswahl berücksichtigt werden. Es existieren keine belastbaren Daten, dass das Verwandtschaftsverhältnis die Ergebnisse der HLA-haploidentischen Stammzelltransplantation wesentlich beeinflusst.

In Folgenden wird auf die den DSA nachgestellten Faktoren für die Auswahl von haploidenten Familienspender kurz gesondert eingegangen.

**Spenderalter:** Für die HSZT mit genotypisch oder allelisch HLA-haploidenten Familienspendern stehen prinzipiell Spender ganz unterschiedlicher Altersklassen zur Verfügung: Ältere Spender (Eltern, Onkel/Tanten), in etwa gleichaltrige Spender (Geschwister, Cousins/Cousinen) und junge Spender (Kinder, Nichten/Neffen, Enkelkinder etc). Die gegenwärtige Datenlage zeigt, dass zumindest bei erwachsenen (>40 Jahre) Patienten mit AML, ein höheres Spenderalter das Risiko der Mortalität nach Transplantation erhöht<sup>81 82</sup>. Schlechtere Ergebnisse für haploidente HSZT von älteren Spendern bei erwachsenen Patienten wurden auch in anderen Studien bestätigt<sup>75,83</sup>. Daher sollten für erwachsene Patienten möglichst nicht die Eltern zur Spende herangezogen werden, und es sollten junge, ggf. auch nur in der zweiten Linie verwandten Spender gegenüber Familienmitgliedern, die 40 Jahre oder älter sind, bevorzugt werden. Bei Kindern hingegen gibt es bisher keine Hinweise auf einen negativen Einfluss des Spenderalters, so dass die hier in der Regel primär in Frage kommenden Eltern nicht zu benachteiligen sind.

**Virus-Kompatibilität:** Virus-Reaktivierungen (CMV, EBV, HHV6, ADV) stellen nach T-Zell-depletierten Stammzelltransplantation ein klinisch relevantes Problem dar. Vor diesem Hintergrund kommt bei Transplantationskandidaten mit prä-existierender Virus-Infektion der Auswahl eines bezogen auf die vorliegenden transplantations-relevanten Viren seropositiven Spenders eine klinisch relevante Rolle zu<sup>84</sup>, da sie eine Voraussetzung für die Option des Transfers Virus-spezifischer T-Zellen nach der Transplantation sind<sup>85 86</sup>.

**NK-Zell-Alloreaktivität:** Diese kann sowohl über das Vorliegen des Fehlens von HLA-Liganden der von NK-Zellen exprimierten KIR (s. Abschnitt 6d), als auch über die Präsenz bestimmter polymorpher KIR-Haplotypen definiert werden<sup>87 64</sup>. Die zunächst im Rahmen der T-Zell-depletierten haploidenten HSZT gemachte Beobachtung eines klinischen Vorteils der NK-Zell-Alloreaktivität auf der Basis der KIR-Liganden<sup>77</sup> oder des KIR-Haplotyps<sup>88</sup> konnte im T-Zell-repletierten Setting nicht im gleichen Ausmaß bestätigt werden<sup>89,90</sup>. Daher wird die Berücksichtigung der NK-Zell-Alloreaktivität vornehmlich bei Anwendung einer *in vitro* T-Zell-Depletion empfohlen<sup>91,92</sup>; es sind aber weitere prospektive Studien notwendig. Insbesondere gibt es für die pädiatrische haploidente HSZT bisher widersprüchliche Ergebnisse bzgl. der Rolle der NK-Alloreaktivität.

**HLA:** Hinweise für eine Rolle bestimmter HLA-Differenzen gibt es bisher nur für die T-Zell-repletierte haploidente HSZT des Erwachsenen. HLA-DRB1 Differenzen sowie nicht-permissive HLA-DPB1 Differenzen wurden in diesem Setting mit einem verminderten Rückfallrisiko assoziiert<sup>93 75</sup>. Zudem könnte die Übereinstimmung zwischen Patient und Spender für B-Leader Sequenzen (s. Abschnitt 6d) das Transplantationsergebnis positiv beeinflussen<sup>38,70</sup>. Hier kann jedoch aufgrund unzureichender Evidenzlage noch keine abschließende Empfehlung ausgesprochen werden.

**ABO-Kompatibilität:** Bei Transplantationen im Setting einer ABO-Inkompatibilität zwischen Spender und Empfänger vom Major-Typ kann die bei der Verwendung von Knochenmark als Stammzellquelle notwendige Erythrozytendepletion im Rahmen der

Transplantatherstellung die Stammzelldosis negativ beeinflussen. Deshalb sollte in diesem Setting möglichst ein ABO-kompatibler Spender ausgewählt werden. Bei Major-ABO-Inkompatibilität sollte zudem eher ein Stammzelltransplantat aus dem peripheren Blut verwendet werden<sup>94 95</sup>. Das T-Zell-depletierte Produkte in aller Regel aus peripheren Blutstammzellpräparaten hergestellt werden spielt die ABO-Major-Inkompatibilität hier keine klinisch relevante Rolle.

## 8. Kriterien für die Auswahl von Nabelschnurprodukten

Nabelschnurblut ist die dritte mögliche Quelle von hämatopoetischen Stammzellen, welche verschiedene Vor- und Nachteile gegenüber Stammzellen aus Knochenmark oder peripherem Blut aufweist. Hierzu gehört die Unveränderlichkeit infektiöser Agenzien wie CMV, Hepatitis, HIV oder SARS-CoV-2 sowie die sichere Verfügbarkeit einmal identifizierter Produkte<sup>96 97</sup>. Eine weitere Besonderheit im Vergleich zu anderen Stammzellquellen ist das weitgehende Fehlen von T-Gedächtniszellen, was mit einem erhöhten Infektionsrisiko in der frühen Phase nach Transplantation einhergeht. Dieses wird außerdem durch die in der Regel niedrigere Zellzahl im Transplantat erhöht. Die niedrige Gesamtzellzahl stellt eine schwerwiegende-Einschränkung der Nutzbarkeit von Nabelschnurbluttransplantationen (NSBT) dar, weswegen zunehmend eine Ko-Transplantation von zwei Nabelschnurprodukten durchgeführt wird<sup>98</sup>. Es ist sogar möglich, bis zu drei unverwandte, untereinander teilweise HLA-differente Nabelschnurprodukte gemeinsam zu transplantieren, um die für das Anwachsen nötige Zellzahl zu erreichen<sup>99</sup>. Hierbei kommt es jedoch meist zum selektiven Anwachsen nur eines der Produkte. Eine prospektive Studie und eine Metaanalyse konnten jedoch keinen Vorteil der Doppel- gegenüber der Einfach-NSBT zeigen<sup>100</sup>. Eine möglichst hohe CD34-Zellzahl ist bei der Auswahl des Nabelschnurprodukts anzustreben. Weitere Nachteile der NSBT bestehen in der längeren Aplasiedauer, dem höheren non-engraftment Risiko sowie in den höheren Kosten. In einer retrospektiven Studie zeigte NSBT einen Vorteil gegenüber 10/10 FS und <10/10 FS bei Leukämien mit minimaler Resterkrankung<sup>101</sup>. In einer jüngeren prospektiven randomisierten Studie wurde jedoch ein Nachteil mit Blick auf das Gesamtüberleben nach der NSBT gegenüber der haploidenten HSZT gezeigt<sup>16</sup>.

Die NSBT kann sowohl von HLA-identen Geschwistern als auch von nicht verwandten Spendern erfolgen. Bei ersteren gelten die in Abschnitt 2a für die anderen Stammzellquellen aufgeführten Kriterien der HLA-Kompatibilität. Bei der nicht verwandten NSBT werden HLA-Differenzen gut vertragen, trotz der Präsenz von naiven T-Zellen mit häufig alloreaktivem Charakter, was möglicherweise auf einem erhöhten Anteil von regulatorischen T Zellen beruht.

Nach aktuellen Richtlinien sollen Nabelschnurprodukte mindestens hochauflösend für HLA-A, -B, -C und -DRB1 (8/8 Allele) typisiert werden. Auf dieser Basis sollte eine möglichst hohe Kompatibilität mit dem HLA des Patienten angestrebt werden, mindestens jedoch für 4/8 dieser Allele<sup>40,102</sup>. Bei Ko-Transplantation mehrerer Nabelschnurblutprodukte gelten diese Richtlinien für jedes der einzelnen Produkte, der Grad der Kompatibilität zwischen den Produkten spielt keine anerkannte Rolle. Die Bedeutung von HLA-DQB1 und -DPB1 in der NSBT ist umstritten. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass HLA-DPB1 Alleldifferenzen mit einer geringeren Rückfallrate



der malignen Grunderkrankung verbunden sind, hierdurch aber das Gesamtüberleben nicht verbessert wird <sup>103</sup>.

Des Weiteren wird diskutiert, ob HLA-Differenzen die einem *non-inherited maternal antigen* (NIMA) entsprechen, d.h. einem mütterlichen HLA-Allel welches nicht im Nabelschnurprodukt vorhanden ist, besser verträglich sind <sup>104 105</sup>. Die Bestimmung der NIMA setzt jedoch eine Typisierung der Mutter voraus, was nicht routinemäßig durchgeführt wird. Zudem konnte in virtuellen Modellen gezeigt werden, dass die Identifikation eines Nabelschnurprodukts mit NIMA Differenz in nur etwa 11% der Fälle möglich ist, was ihre praktische Bedeutung limitiert <sup>106</sup>. Ähnlich verhält es sich mit *B-Leader* Differenzen, bei denen HLA-B Differenzen für einen im Leader-Peptid kodierten Dimorphismus berücksichtigt werden, wobei als günstig eingestufte *B-leader* Kombinationen in weniger als 10% der NSBT vorkommen <sup>50</sup>.

Ähnlich wie bei der haploidenten Transplantation ist auch bei der nicht-verwandten NSBT zu beachten, dass Antikörper des Patienten gegen die HLA-Differenzen im Transplantat das Anwachsen behindern und sogar zur Abstoßung führen können <sup>107 108</sup>. Dies ist bei der NSBT besonders relevant, da das Anwachsen auf Grund der meist deutlich niedrigen Zellzahl gegenüber anderen Stammzellquellen verlangsamt ist und ein höheres Abstoßungsrisiko besteht. Es sollte also nach Spender-spezifischen HLA-Antikörpern gesucht und bei Vorliegen derselben ein anderes Nabelschnurprodukt ausgewählt werden.

## 9. Spenderauswahl bei Zweittransplantation

Die Rolle eines Spenderwechsels und insbesondere die Auswahl eines haploidenten Spenders im Rahmen einer Zweittransplantation wird viel diskutiert. Nach HSZT von HLA-identen Geschwistern oder HLA-kompatiblen FS konnten retrospektive Studien bisher keinen eindeutigen Vorteil eines Spenderwechsels nachweisen <sup>109,110</sup>. Bei Patienten mit Rezidiv nach haploidenter Ersttransplantation wurde hingegen ein signifikanter Vorteil für einen Wechsel des Spenders auf den alternativen Haplotyp gezeigt, allerdings bisher nur in einer begrenzten Fallzahl <sup>111</sup>. Diese Beobachtung ist biologisch mit dem häufigen Vorliegen des Verlusts des differentiellen Haplotyps („HLA Loss“) bei Rezidiven nach haploidenter HSZT vereinbar <sup>112,113</sup>. Daher wird empfohlen, Rezidive nach haploidenter HSZT auf das Vorliegen von HLA Loss zu untersuchen <sup>114</sup>. Bei HLA Loss Rezidiven ist ein Wechsel des Spenders auf den alternativen Haplotyp empfohlen.

## 10. Algorithmus zur Spenderauswahl 2021 (mit Flussdiagramm)

In **Grafik 1** ist der Algorithmus zur Spenderauswahl nach den Maßgaben, die in diesem Konsensus beschrieben sind, dargestellt.

Beim Vorliegen einer Indikation zur allo-HSZT muss zunächst eruiert werden, ob es in der Familie einen HLA-identen Geschwisterspender gibt. Ist dies der Fall, kann die Transplantation mit diesem Spender durchgeführt werden. Bei dringender Transplantationsindikation und altersbedingt höherem Risiko der potenziell HLA-identen

Geschwister, aufgrund von Begleiterkrankungen nicht als spendertauglich eingestuft zu werden, kann parallel zur Familienspendersuche auch schon eine Fremdspendersuche eingeleitet werden.

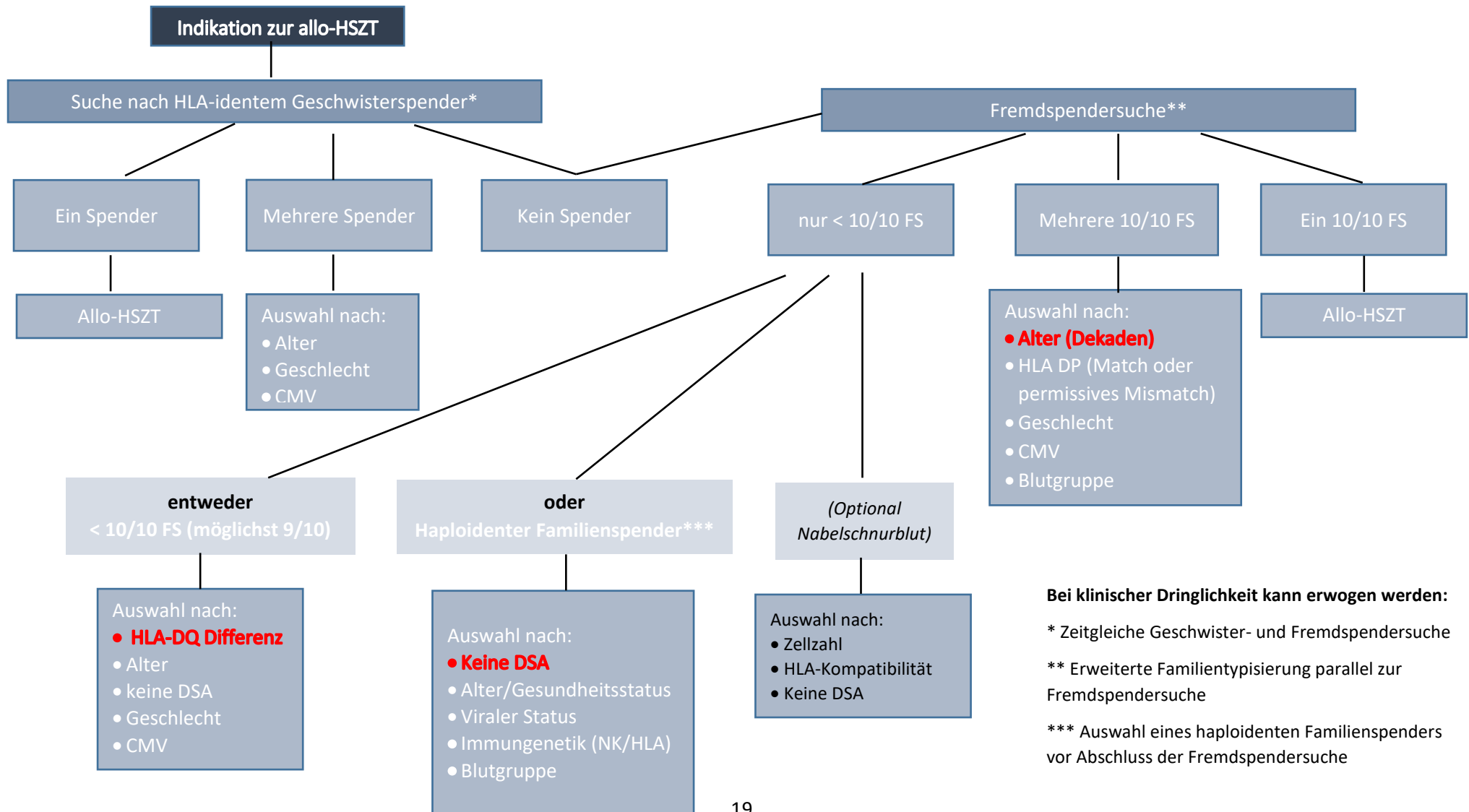
Ist kein HLA-identer Geschwisterspender vorhanden, soll eine Fremdspendersuche und gegebenenfalls eine erweiterte Familienspendersuche initiiert werden. Hierbei ist zu beachten, dass die Wahrscheinlichkeit, einen HLA-kompatiblen FS zu identifizieren, in Abhängigkeit vom genetischen <sup>12,115,116</sup> und sozialen <sup>117,118</sup> Hintergrund des Patienten unterschiedlich sein kann, insbesondere für Patienten aus nicht Nordeuropäischer oder gemischter Herkunft. Dies spielt in Anbetracht der wachsenden ethnischen Durchmischung unserer Gesellschaft eine zunehmende praktische Rolle. Ein online tool (<http://search-prognosis.b12x.org/> <sup>119</sup>), welches die Wahrscheinlichkeit der FS-Identifikation auf Grund der gegebenen HLA und ethnischen Parameter berechnet, kan in diesem Zusammenhang für die Entscheidung zwischen der Weiterverfolgung der Fremdspendersuche und der Bevorzugung eines alternativen HLA-differenten Spenders nützlich sein <sup>120</sup>.

Ergibt die Fremdspendersuche die Verfügbarkeit eines 10/10 FS, sollte dieser zur allo-HSZT herangezogen werden. Sind mehrere 10/10 FS vorhanden, sollte das Spenderalter (in Dekaden) berücksichtigt werden, dessen Bedeutung konsistent über mehrere Studien hinweg nachgewiesen werden konnte <sup>54,57</sup>. Außerdem sollte die Vermeidung nicht-permissiver HLA-DPB1 Differenzen angestrebt werden, deren in mehreren unabhängigen retrospektiven Studien nachgewiesene Bedeutung <sup>43,46</sup> aktuell in einer deutschlandweiten DRST-Studie prospektiv untersucht wird. CMV Serostatus, gegebenenfalls Schwangerschaftsstatus und Blutgruppe sollten ebenfalls berücksichtigt werden.

Falls kein 10/10 FS, sondern nur ein oder mehrere 9/10 FS zur Verfügung stehen, sollte eine HLA-DQ Differenz bevorzugt werden. Gleichzeitig sollte in diesem Fall die Verwendung eines haploidenten Familienspenders in Erwägung gezogen werden. Zudem kann zeitgleich mit der Fremdspendersuche auch nach geeigneten Nabelschnurprodukten geschaut werden. Die Auswahl zwischen <10/10 FS und haploidentem Familienspender hängt von den individuellen Gegebenheiten des Patienten und der Erfahrungslage der Klinik ab. Für die Transplantation von Nabelschnurprodukten gibt es in Deutschland nur eingeschränkte Erfahrungen, daher sollte dieses nur in Ausnahmefällen zur Anwendung kommen. Im Falle von HLA-Differenzen (<10/10 FS, haploidenter Spender, NSBT), sollte der Patient auf das Vorhandensein von DSA getestet werden.

**Graphik 1: Algorithmus zur allogenen Spendersuche.**

Rot markierte Auswahlkriterien sollten als vorrangig angesehen werden, die Reihenfolge der anderen Kriterien ist nicht gewichtet.



**Bei klinischer Dringlichkeit kann erwogen werden:**

\* Zeitgleiche Geschwister- und Fremdspendersuche

\*\* Erweiterte Familientypisierung parallel zur Fremdspendersuche

\*\*\* Auswahl eines haploidenten Familienspenders vor Abschluss der Fremdspendersuche

## **11. Ausblick**

Der vorliegende Deutsche Konsensus zur Spenderauswahl in der allo-HSZT fasst die Leitlinien der allogenen Stammzellspendersuche, von der Definition über diagnostische Grundsätze bis hin zu Ablauf und klinischen und immungenetischen Kriterien der Spenderauswahl, basierend auf den im Jahr 2021 aktuellen Evidenzen zusammen. Die rapiden Entwicklungen in der allogenen Zelltherapie, insbesondere neuartige GVHD Immunprophylaxen, wie beispielsweise PtCy, sind aufgrund einer noch unzureichenden Erkenntnislage hier nicht abschließend berücksichtigt und insbesondere der Stellenwert des haploidenten Spenders im Algorithmus kann sich zukünftig ändern. Diese sowie weitere absehbare Entwicklungen, wie z.B. die Auswahl von allogenen Spendern für third party zelltherapeutische Produkte, werden in künftige Aktualisierungen des Konsensus einfließen, sobald es die relevante Datenlage erlaubt.

## **12. Literaturverzeichnis**

1. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2006;354(17):1813-1826.
2. Singh AK, McGuirk JP. Allogeneic Stem Cell Transplantation: A Historical and Scientific Overview. *Cancer Res.* 2016;76(22):6445-6451.
3. Petersdorf EW. Optimal HLA matching in hematopoietic cell transplantation. *Curr Opin Immunol.* 2008;20(5):588-593.
4. Spierings E. Minor histocompatibility antigens: past, present, and future. *Tissue Antigens.* 2014;84(4):374-360.
5. Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, et al. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2010;363(22):2091-2101.
6. McDonald GB, Sandmaier BM, Mielcarek M, et al. Survival, Nonrelapse Mortality, and Relapse-Related Mortality After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Comparing 2003-2007 Versus 2013-2017 Cohorts. *Ann Intern Med.* 2020;172(4):229-239.
7. D'Souza A, Fretham C, Lee SJ, et al. Current Use of and Trends in Hematopoietic Cell Transplantation in the United States. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26(8):e177-e182.
8. Allen ES, Conry-Cantilena C. Mobilization and collection of cells in the hematologic compartment for cellular therapies: Stem cell collection with G-CSF/plerixafor, collecting lymphocytes/monocytes. *Semin Hematol.* 2019;56(4):248-256.
9. Finke J, Bethge WA, Schmoor C, et al. Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(9):855-864.

10. Kroger N, Solano C, Wolschke C, et al. Antilymphocyte Globulin for Prevention of Chronic Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med.* 2016;374(1):43-53.
11. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, et al. Is the use of unrelated donor transplantation leveling off in Europe? The 2016 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplant.* 2018;53(9):1139-1148.
12. Gragert L, Eapen M, Williams E, et al. HLA match likelihoods for hematopoietic stem-cell grafts in the U.S. registry. *N Engl J Med.* 2014;371(4):339-348.
13. Martelli MF, Aversa F. Haploidentical transplants using ex vivo T-cell depletion. *Semin Hematol.* 2016;53(4):252-256.
14. Chang YJ, Huang XJ. Haploidentical stem cell transplantation: anti-thymocyte globulin-based experience. *Semin Hematol.* 2016;53(2):82-89.
15. Ballen KK, Gluckman E, Broxmeyer HE. Umbilical cord blood transplantation: the first 25 years and beyond. *Blood.* 2013;122(4):491-498.
16. Fuchs EJ, O'Donnell PV, Eapen M, et al. Double unrelated umbilical cord blood vs HLA-haploidentical bone marrow transplantation: the BMT CTN 1101 trial. *Blood.* 2021;137(3):420-428.
17. Niederwieser D, Baldomero H, Bazuaye N, et al. One and a half million hematopoietic stem cell transplants: continuous and differential improvement in worldwide access with the use of non-identical family donors. *Haematologica.* 2021.
18. 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 Transplant.* 1997;20(2):101-105.
19. Nunes E, Heslop H, Fernandez-Vina M, et al. Definitions of histocompatibility typing terms. *Blood.* 2011;118(23):e180-183.
20. Sanchez-Mazas A, Nunes JM, Middleton D, et al. Common and well-documented HLA alleles over all of Europe and within European sub-regions: A catalogue from the European Federation for Immunogenetics. *HLA.* 2017;89(2):104-113.
21. Hurley CK, Kempenich J, Wadsworth K, et al. Common, intermediate and well-documented HLA alleles in world populations: CIWD version 3.0.0. *HLA.* 2020;95(6):516-531.
22. Eberhard HP, Schmidt AH, Mytilineos J, Fleischhauer K, Muller CR. Common and well-documented HLA alleles of German stem cell donors by haplotype frequency estimation. *HLA.* 2018;92(4):206-214.
23. 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(13):4576-4583.
24. Furst D, Muller C, Vucinic V, et al. High-resolution HLA matching in hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective collaborative analysis. *Blood.* 2013;122(18):3220-3229.

25. Ayuk F, Beelen DW, Bornhauser M, et al. Relative Impact of HLA Matching and Non-HLA Donor Characteristics on Outcomes of Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(12):2558-2567.
26. Fleischhauer K, Shaw BE. HLA-DP in unrelated hematopoietic cell transplantation revisited: challenges and opportunities. *Blood.* 2017;130(9):1089-1096.
27. Ciurea SO, de Lima M, Cano P, et al. High risk of graft failure in patients with anti-HLA antibodies undergoing haploidentical stem-cell transplantation. *Transplantation.* 2009;88(8):1019-1024.
28. Spellman S, Bray R, Rosen-Bronson S, et al. The detection of donor-directed, HLA-specific alloantibodies in recipients of unrelated hematopoietic cell transplantation is predictive of graft failure. *Blood.* 2010;115(13):2704-2708.
29. Ciurea SO, Thall PF, Milton DR, et al. Complement-Binding Donor-Specific Anti-HLA Antibodies and Risk of Primary Graft Failure in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(8):1392-1398.
30. Yoshihara S, Maruya E, Taniguchi K, et al. Risk and prevention of graft failure in patients with preexisting donor-specific HLA antibodies undergoing unmanipulated haploidentical SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(4):508-515.
31. Ruggeri A, Rocha V, Masson E, et al. Impact of donor-specific anti-HLA antibodies on graft failure and survival after reduced intensity conditioning-unrelated cord blood transplantation: a Eurocord, Societe Francophone d'Histocompatibilite et d'Immunogenetique (SFHI) and Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire (SFGM-TC) analysis. *Haematologica.* 2013;98(7):1154-1160.
32. Chang YJ, Zhao XY, Xu LP, et al. Donor-specific anti-human leukocyte antigen antibodies were associated with primary graft failure after unmanipulated haploidentical blood and marrow transplantation: a prospective study with randomly assigned training and validation sets. *J Hematol Oncol.* 2015;8:84.
33. Delbos F, Barhoumi W, Cabanne L, et al. Donor Immunization Against Human Leukocyte Class II Antigens is a Risk Factor for Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(2):292-299.
34. Ciurea SO, Thall PF, Wang X, et al. Donor-specific anti-HLA Abs and graft failure in matched unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2011;118(22):5957-5964.
35. Ciurea SO, Cao K, Fernandez-Vina M, et al. The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Consensus Guidelines for the Detection and Treatment of Donor-specific Anti-HLA Antibodies (DSA) in Haploidentical Hematopoietic Cell Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2018;53(5):521-534.
36. Stern M, de Wreede LC, Brand R, et al. Sensitivity of hematological malignancies to graft-versus-host effects: an EBMT megafile analysis. *Leukemia.* 2014;28(11):2235-2240.

37. Petersdorf EW, Anasetti C, Martin PJ, et al. Limits of HLA mismatching in unrelated hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2004;104(9):2976-2980.
38. Petersdorf EW, Carrington M, O'HUigin C, et al. Role of HLA-B exon 1 in graft-versus-host disease after unrelated haemopoietic cell transplantation: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol*. 2020;7(1):e50-e60.
39. Tie R, Zhang T, Yang B, et al. Clinical implications of HLA locus mismatching in unrelated donor hematopoietic cell transplantation: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(16):27645-27660.
40. Dehn J, Spellman S, Hurley CK, et al. Selection of unrelated donors and cord blood units for hematopoietic cell transplantation: guidelines from the NMDP/CIBMTR. *Blood*. 2019;134(12):924-934.
41. Fernandez-Vina MA, Wang T, Lee SJ, et al. Identification of a permissible HLA mismatch in hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2014;123(8):1270-1278.
42. 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*. 2004;103(4):1417-1424.
43. 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(4):366-374.
44. Meurer T, Crivello P, Metzinger M, et al. Permissive HLA-DPB1 mismatches in HCT depend on immunopeptidome divergence and editing by HLA-DM. *Blood*. 2021;137(7):923-928.
45. Fleischhauer K, Locatelli F, Zecca M, et al. Graft rejection after unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia is associated with nonpermissive HLA-DPB1 disparity in host-versus-graft direction. *Blood*. 2006;107(7):2984-2992.
46. Pidala J, Lee SJ, Ahn KW, et al. Nonpermissive HLA-DPB1 mismatch increases mortality after myeloablative unrelated allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2014;124(16):2596-2606.
47. Petersdorf EW, Gooley T, Malkki M, et al. The biological significance of HLA-DP gene variation in haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol*. 2001;112(4):988-994.
48. Mytilineos D, Tsamadou C, Neuchel C, et al. The Human Leukocyte Antigen-DPB1 Degree of Compatibility Is Determined by Its Expression Level and Mismatch Permissiveness: A German Multicenter Analysis. *Front Immunol*. 2020;11:614976.
49. Thomas R, Thio CL, Apps R, et al. A novel variant marking HLA-DP expression levels predicts recovery from hepatitis B virus infection. *J Virol*. 2012;86(12):6979-6985.
50. Petersdorf EW, Bengtsson M, De Santis D, et al. Role of HLA-DP Expression in Graft-Versus-Host Disease After Unrelated Donor Transplantation. *J Clin Oncol*. 2020;38(24):2712-2718.

51. Morishima S, Shiina T, Suzuki S, et al. Evolutionary basis of HLA-DPB1 alleles affects acute GVHD in unrelated donor stem cell transplantation. *Blood*. 2018;131(7):808-817.
52. Lorentino F, Labopin M, Ciceri F, et al. Post-transplantation cyclophosphamide GvHD prophylaxis after hematopoietic stem cell transplantation from 9/10 or 10/10 HLA-matched unrelated donors for acute leukemia. *Leukemia*. 2021;35(2):585-594.
53. Kroger 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*. 2009;15(4):454-462.
54. Kollman C, Howe CW, 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*. 2001;98(7):2043-2051.
55. 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(2):260-267.
56. Wang Y, Wu DP, Liu QF, et al. Donor and recipient age, gender and ABO incompatibility regardless of donor source: validated criteria for donor selection for haematopoietic transplants. *Leukemia*. 2018;32(2):492-498.
57. Shaw BE, Logan BR, Spellman SR, et al. Development of an Unrelated Donor Selection Score Predictive of Survival after HCT: Donor Age Matters Most. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(5):1049-1056.
58. Rezvani AR, Storer BE, Guthrie KA, et al. Impact of donor age on outcome after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(1):105-112.
59. Nivison-Smith I, Bajel A, Dodds AJ, et al. Effect of donor age on adult unrelated donor hematopoietic cell transplant outcome: the Australian experience. *Intern Med J*. 2020.
60. Kroger 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(3):604-609.
61. 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(4):473-481.
62. Kalra A, Williamson T, Daly A, et al. Impact of Donor and Recipient Cytomegalovirus Serostatus on Outcomes of Antithymocyte Globulin-Conditioned Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(9):1654-1663.
63. Kimura F, Kanda J, Ishiyama K, et al. ABO blood type incompatibility lost the unfavorable impact on outcome in unrelated bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54(10):1676-1685.
64. Heidenreich S, Kroger N. Reduction of Relapse after Unrelated Donor Stem Cell Transplantation by KIR-Based Graft Selection. *Front Immunol*. 2017;8:41.



65. Carapito R, Jung N, Kwemou M, et al. Matching for the nonconventional MHC-I MICA gene significantly reduces the incidence of acute and chronic GVHD. *Blood*. 2016;128(15):1979-1986.
66. Fuerst D, Neuchel C, Niederwieser D, et al. Matching for the MICA-129 polymorphism is beneficial in unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2016;128(26):3169-3176.
67. Ducreux S, Dubois V, Amokrane K, et al. HLA-DRB3/4/5 mismatches are associated with increased risk of acute GVHD in 10/10 matched unrelated donor hematopoietic cell transplantation. *Am J Hematol*. 2018.
68. Fernandez-Vina MA, Klein JP, Haagenson M, et al. Multiple mismatches at the low expression HLA loci DP, DQ, and DRB3/4/5 associate with adverse outcomes in hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2013;121(22):4603-4610.
69. Tsamadou C, Furst D, Wang T, et al. Donor HLA-E Status Associates with Disease-Free Survival and Transplant-Related Mortality after Non In Vivo T Cell-Depleted HSCT for Acute Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(12):2357-2365.
70. Petersdorf EW, Stevenson P, Bengtsson M, et al. HLA-B leader and survivorship after HLA-mismatched unrelated donor transplantation. *Blood*. 2020;136(3):362-369.
71. Petersdorf EW, Gooley T, Volt F, et al. Use of the HLA-B leader to optimize cord-blood transplantation. *Haematologica*. 2020;Online ahead of print.
72. Gladstone DE, Bettinotti MP. HLA donor-specific antibodies in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: challenges and opportunities. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;2017(1):645-650.
73. Ciurea SO, Al Malki MM, Kongtim P, et al. The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) consensus recommendations for donor selection in haploidentical hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(1):12-24.
74. Bramanti S, Calafiore V, Longhi E, et al. Donor-Specific Anti-HLA Antibodies in Haploidentical Stem Cell Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide: Risk of Graft Failure, Poor Graft Function, and Impact on Outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(7):1395-1406.
75. Solomon SR, Aubrey MT, Zhang X, et al. Selecting the Best Donor for Haploidentical Transplant: Impact of HLA, Killer Cell Immunoglobulin-Like Receptor Genotyping, and Other Clinical Variables. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(4):789-798.
76. McCurdy SR, Luznik L. How we perform haploidentical stem cell transplantation with posttransplant cyclophosphamide. *Blood*. 2019;134(21):1802-1810.
77. Ruggeri L, Capanni M, Urbani E, et al. Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. *Science*. 2002;295(5562):2097-2100.

78. Stern M, Ruggeri L, Mancusi A, et al. Survival after T cell-depleted haploidentical stem cell transplantation is improved using the mother as donor. *Blood*. 2008;112(7):2990-2995.
79. Oevermann L, Michaelis SU, Mezger M, et al. KIR B haplotype donors confer a reduced risk for relapse after haploidentical transplantation in children with ALL. *Blood*. 2014;124(17):2744-2747.
80. Locatelli F, Merli P, Pagliara D, et al. Outcome of children with acute leukemia given HLA-haploidentical HSCT after alphabeta T-cell and B-cell depletion. *Blood*. 2017;130(5):677-685.
81. Canaani J, Savani BN, Labopin M, et al. Donor age determines outcome in acute leukemia patients over 40 undergoing haploidentical hematopoietic cell transplantation. *Am J Hematol*. 2018;93(2):246-253.
82. Elmariah H, Kasamon YL, Zahurak M, et al. Haploidentical Bone Marrow Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide Using Non-First-Degree Related Donors. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(5):1099-1102.
83. McCurdy SR, Zhang MJ, St Martin A, et al. Effect of donor characteristics on haploidentical transplantation with posttransplantation cyclophosphamide. *Blood Adv*. 2018;2(3):299-307.
84. McCurdy SR, Fuchs EJ. Selecting the best haploidentical donor. *Semin Hematol*. 2016;53(4):246-251.
85. Gossling KL, Fouz H, Kyrillopoulou O, et al. Clearance of Treatment Refractory Adenoviremia via Adenovirus-specific Donor T-Cell Transfer During Aplasia After alphabetaTCR-CD19-Depleted Stem Cell Transplantation. *Clin Infect Dis*. 2019;68(8):1406-1409.
86. Houghtelin A, Bollard CM. Virus-Specific T Cells for the Immunocompromised Patient. *Front Immunol*. 2017;8:1272.
87. Pende D, Falco M, Vitale M, et al. Killer Ig-Like Receptors (KIRs): Their Role in NK Cell Modulation and Developments Leading to Their Clinical Exploitation. *Front Immunol*. 2019;10:1179.
88. Symons HJ, Leffell MS, Rossiter ND, Zahurak M, Jones RJ, Fuchs EJ. Improved survival with inhibitory killer immunoglobulin receptor (KIR) gene mismatches and KIR haplotype B donors after nonmyeloablative, HLA-haploidentical bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(4):533-542.
89. Huang XJ, Zhao XY, Liu DH, Liu KY, Xu LP. Deleterious effects of KIR ligand incompatibility on clinical outcomes in haploidentical hematopoietic stem cell transplantation without in vitro T-cell depletion. *Leukemia*. 2007;21(4):848-851.
90. Gagne K, Brizard G, Gueglio B, et al. Relevance of KIR gene polymorphisms in bone marrow transplantation outcome. *Hum Immunol*. 2002;63(4):271-280.

91. Michaelis SU, Mezger M, Bornhauser M, et al. KIR haplotype B donors but not KIR-ligand mismatch result in a reduced incidence of relapse after haploidentical transplantation using reduced intensity conditioning and CD3/CD19-depleted grafts. *Ann Hematol.* 2014;93(9):1579-1586.
92. Federmann B, Bornhauser M, Meisner C, et al. Haploidentical allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults using CD3/CD19 depletion and reduced intensity conditioning: a phase II study. *Haematologica.* 2012;97(10):1523-1531.
93. Kasamon YL, Luznik L, Leffell MS, et al. Nonmyeloablative HLA-haploidentical bone marrow transplantation with high-dose posttransplantation cyclophosphamide: effect of HLA disparity on outcome. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16(4):482-489.
94. Logan AC, Wang Z, Alimoghaddam K, et al. ABO mismatch is associated with increased nonrelapse mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(4):746-754.
95. Canaani J, Savani BN, Labopin M, et al. Impact of ABO incompatibility on patients' outcome after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia - a report from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Haematologica.* 2017;102(6):1066-1074.
96. Konuma T, Kanda J, Inamoto Y, et al. Improvement of early mortality in single-unit cord blood transplantation for Japanese adults from 1998 to 2017. *Am J Hematol.* 2019.
97. Spees LP, Martin PL, Kurtzberg J, et al. Reduction in Mortality after Umbilical Cord Blood Transplantation in Children Over a 20-Year Period (1995-2014). *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(4):756-763.
98. Fatobene G, Volt F, Moreira F, et al. Optimizing selection of double cord blood units for transplantation of adult patients with malignant diseases. *Blood Adv.* 2020;4(24):6327-6335.
99. Barker JN, Weisdorf DJ, DeFor TE, et al. Transplantation of 2 partially HLA-matched umbilical cord blood units to enhance engraftment in adults with hematologic malignancy. *Blood.* 2005;105(3):1343-1347.
100. Wang L, Gu ZY, Liu SF, et al. Single- Versus Double-Unit Umbilical Cord Blood Transplantation for Hematologic Diseases: A Systematic Review. *Transfus Med Rev.* 2019;33(1):51-60.
101. Milano F, Gooley T, Wood B, et al. Cord-Blood Transplantation in Patients with Minimal Residual Disease. *N Engl J Med.* 2016;375(10):944-953.
102. Politikos I, Davis E, Nhaissi M, et al. Guidelines for Cord Blood Unit Selection. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26(12):2190-2196.
103. Yabe T, Azuma F, Kashiwase K, et al. HLA-DPB1 mismatch induces a graft-versus-leukemia effect without severe acute GVHD after single-unit umbilical cord blood transplantation. *Leukemia.* 2018;32(1):168-175.

104. van Rood JJ, Scaradavou A, Stevens CE. Indirect evidence that maternal microchimerism in cord blood mediates a graft-versus-leukemia effect in cord blood transplantation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(7):2509-2514.
105. Rocha V, Spellman S, Zhang MJ, et al. Effect of HLA-matching recipients to donor noninherited maternal antigens on outcomes after mismatched umbilical cord blood transplantation for hematologic malignancy. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18(12):1890-1896.
106. Van der Zanden HG, Van Rood JJ, Oudshoorn M, et al. Noninherited maternal antigens identify acceptable HLA mismatches: benefit to patients and cost-effectiveness for cord blood banks. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(11):1791-1795.
107. Takanashi M, Atsuta Y, Fujiwara K, et al. The impact of anti-HLA antibodies on unrelated cord blood transplantations. *Blood.* 2010;116(15):2839-2846.
108. Brunstein CG, Noreen H, DeFor TE, Maurer D, Miller JS, Wagner JE. Anti-HLA antibodies in double umbilical cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17(11):1704-1708.
109. Christopheit M, Kuss O, Finke J, et al. Second allograft for hematologic relapse of acute leukemia after first allogeneic stem-cell transplantation from related and unrelated donors: the role of donor change. *J Clin Oncol.* 2013;31(26):3259-3271.
110. Gyurkocza B, Storb R, Chauncey TR, Maloney DG, Storer BE, Sandmaier BM. Second allogeneic hematopoietic cell transplantation for relapse after first allografts. *Leuk Lymphoma.* 2019;60(7):1758-1766.
111. Imus PH, Blackford AL, Bettinotti M, et al. Major Histocompatibility Mismatch and Donor Choice for Second Allogeneic Bone Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23(11):1887-1894.
112. Vago L, Perna SK, Zanussi M, et al. Loss of mismatched HLA in leukemia after stem-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2009;361(5):478-488.
113. Vago L, Ciceri F. Choosing the Alternative. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23(11):1813-1814.
114. Ahci M, Toffalori C, Bouwmans E, et al. A new tool for rapid and reliable diagnosis of HLA loss relapses after HSCT. *Blood.* 2017;130(10):1270-1273.
115. Dehn J, Buck K, Maiers M, et al. 8/8 and 10/10 high-resolution match rate for the be the match unrelated donor registry. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(1):137-141.
116. Tiercy JM. Unrelated hematopoietic stem cell donor matching probability and search algorithm. *Bone Marrow Res.* 2012;2012:695018.
117. Lown RN, Marsh SG, Switzer GE, Latham KA, Madrigal JA, Shaw BE. Ethnicity, length of time on the register and sex predict donor availability at the confirmatory typing stage. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(4):525-531.
118. Switzer GE, Bruce JG, Myaskovsky L, et al. Race and ethnicity in decisions about unrelated hematopoietic stem cell donation. *Blood.* 2013;121(8):1469-1476.

119. Wadsworth K, Albrecht M, Fonstad R, Spellman S, Maiers M, Dehn J. Unrelated donor search prognostic score to support early HLA consultation and clinical decisions. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(11):1476-1481.
120. Dehn J, Chitphakdithai P, Shaw BE, et al. Likelihood of Proceeding to Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in the United States after Search Activation in the National Registry: Impact of Patient Age, Disease, and Search Prognosis. *Transplant Cell Ther.* 2021;27(2):184 e181-184 e113.

### **13. Abkürzungen**

AdV	Adenovirus
ASHI	American Society for Histocompatibility and Immunogenetics
ATG	Anti-Thymozyten Globulin
ATLG	Anti-T Lymphozyten Globulin
BMDnet	Bone Marrow Donor Network
BMI	Body Mass Index
CDC	Complement-Dependent Cytotoxicity
CMV	Cytomegalovirus
CT	Confirmatory Typing
CWD	Common and Well Documented
DAG-HSZT	Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelltherapie
DGI	Deutsche Gesellschaft für Immunogenetik
DSA	Donor-Spezifische Antikörper
EBV	Epstein Barr Virus
EFI	European Federation for Immunogenetics
FS	Fremdspender
GVHD	Graft versus host disease
GVL	Graft versus Leukemia
HHV	Humanes Herpes Virus
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HLA	Human Leukocyte Antigen
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
KIR	Killer Immunoglobulin-like Receptor

MICA	MHC-I related sequence A
NIMA	Non-Inherited Maternal Antigen
NGS	Next Generation Sequencing
NSBT	Nabelschnurbluttransplantation
PAS&ZT	Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft Stammzelltransplantation und Zelltherapie
PtCy	Post-Transplant Cyclophosphamid
VGP	Verfügbarkeits- und Gesundheitsprüfung
WHO	World Health Organization
ZKRD	Zentrales Knochenmarkspender Register Deutschland