



## **Haploidentische Stammzelltransplantation – Warum Eltern für ihre Kinder spenden können**

### ***Was ist die haploidentische Transplantation?***

Bei dieser Transplantationsform werden in der Regel die Eltern des Patienten als Spender herangezogen. Da sämtliche Erbmerkmale - also auch die HLA Gewebsantigene - zu gleichen Teilen von Vater und Mutter stammen, kann das Kind (der Patient) jeweils nur in der Hälfte seiner Gene mit seinem Vater oder seiner Mutter übereinstimmen. Man spricht deswegen von haplo- (=halb) ident.

### ***Warum haploidentisch transplantieren?***

Üblicherweise versucht man, einen passenden Spender, also einen in seinen Gewebsmerkmalen (HAL Antigenen) übereinstimmenden Spender zu finden. Spender erster Wahl sind HLA-identische Geschwister, Spender zweiter Wahl sind HLA-identische Fremdspender (nicht verwandte Personen). Momentan gelingt es aber nur in durchschnittlich 60% der Fälle einen solchen Spender zu finden; falls der Patient einen seltenen HLA-Typ aufweist, sind die Chancen wesentlich geringer. Um auch für Patienten ohne passende Spender eine lebensrettende Transplantation möglich zu machen, wurde die haploidentische Transplantation entwickelt, bei der im Prinzip alle Eltern für ihre Kinder spenden können.

### ***Was ist hierzu notwendig?***

Knochenmark oder aus Blut gewonnenen Stammzellen der Eltern können nicht ohne eine spezielle Aufarbeitung übertragen werden, da ansonsten mit größter Wahrscheinlichkeit eine schwerste und lebensbedrohliche GvHD (Graft versus Host Disease, Transplantat gegen Wirt-Reaktion) entstehen würde. Werden jedoch T-Zellen, die Träger einer GvH Reaktion, aus dem Transplantat entfernt, kann eine GvHD auch in diesem Fall verhindert werden. Zudem müssen in zweiter Linie auch B-Zellen depletiert (entfernt) werden, um einer Epstein Barr Virus assoziierten Lymphoproliferation vorzubeugen. Wir verwenden zur Entfernung von T- und B-Zellen entweder Antikörper markierte magnetische Mikropartikel gegen diese Zellen (CD3/CD19 Depletion) oder wir reichern aus dem Transplantat gezielt nur Stammzellen ebenfalls mit Mikropartikeln an. Dies sind aufwändige, aber unbedingt notwendige Prozeduren, um solch eine Transplantation mit verlässlichem Erfolg zu ermöglichen.

### ***Indikationen***

Die Indikation zur haploidentischen Transplantation besteht dann, wenn kein konventioneller Spender (also ein passender Geschwister- oder Fremdspender) gefunden werden kann, jedoch eine Transplantation zur Behandlung der vorliegenden Krankheit unbedingt erforderlich ist. In anderen Worten: mit dieser Transplantationsform können Patienten behandelt werden, die in Ermangelung eines passenden Spenders ansonsten keine Aussicht auf eine Heilung hätten. In der weiteren Entwicklung ist zu erwarten, dass haploidentische Spender auch an die Stelle von sehr kleinen und jungen Geschwisterspendern treten könnten.

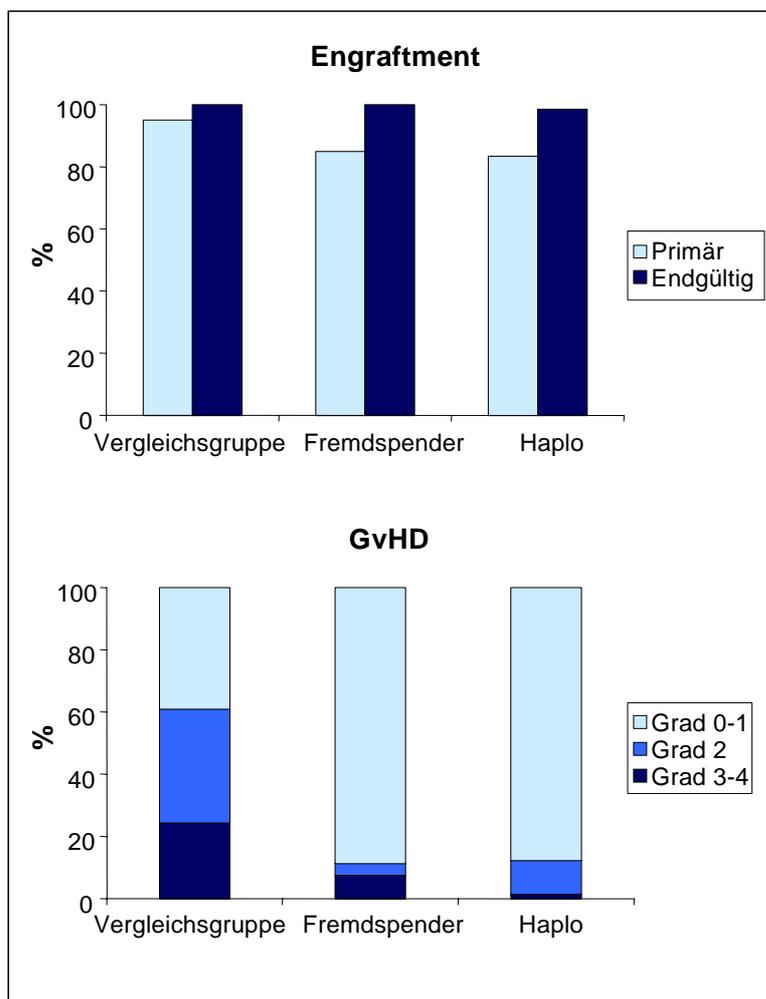
Folgende Erkrankungen stellen eine Indikation dar: therapierefraktäre akute lymphatische und myeloische Leukämien und deren Rezidive; chronische myeloische Leukämie, juvenil myelomonozytäre Leukämie, myelodysplastisches Syndrom, rezidierte Lymphome und verschiedene nichtmaligne Erkrankungen (schwere aplastische Anämien, schwere Immundefekte, Osteopetrosen)

### **Bisherige Erfahrungen**

Die haploidentische Stammzelltransplantation ist mittlerweile ein etabliertes Verfahren, das seinen festen Platz in der Klinik hat. Sie wird keineswegs nur in unserer Klinik durchgeführt sondern international an verschiedenen Zentren (z.B. Ulm, Hannover, Wien, Perugia, London, Memphis und andere). Da hierzu spezielle labortechnische Voraussetzungen nötig sind, ist eine Konzentration auf entsprechend eingerichtete Zentren sinnvoll. Auf dem pädiatrischen Sektor verfügt die Tübinger Kinderklinik über Erfahrungen mit einem Patientenkollektiv, das weltweit zu den größten zählt. Seit 1995 wurden hier 77 Patienten haploidentisch transplantiert, mit steigender Tendenz. 3 verschiedene Verfahren zur Gewinnung haploidentischer Stammzellen wurden hier erstmals angewendet und für die klinische Anwendung etabliert.

### **Angehen des Transplantates:**

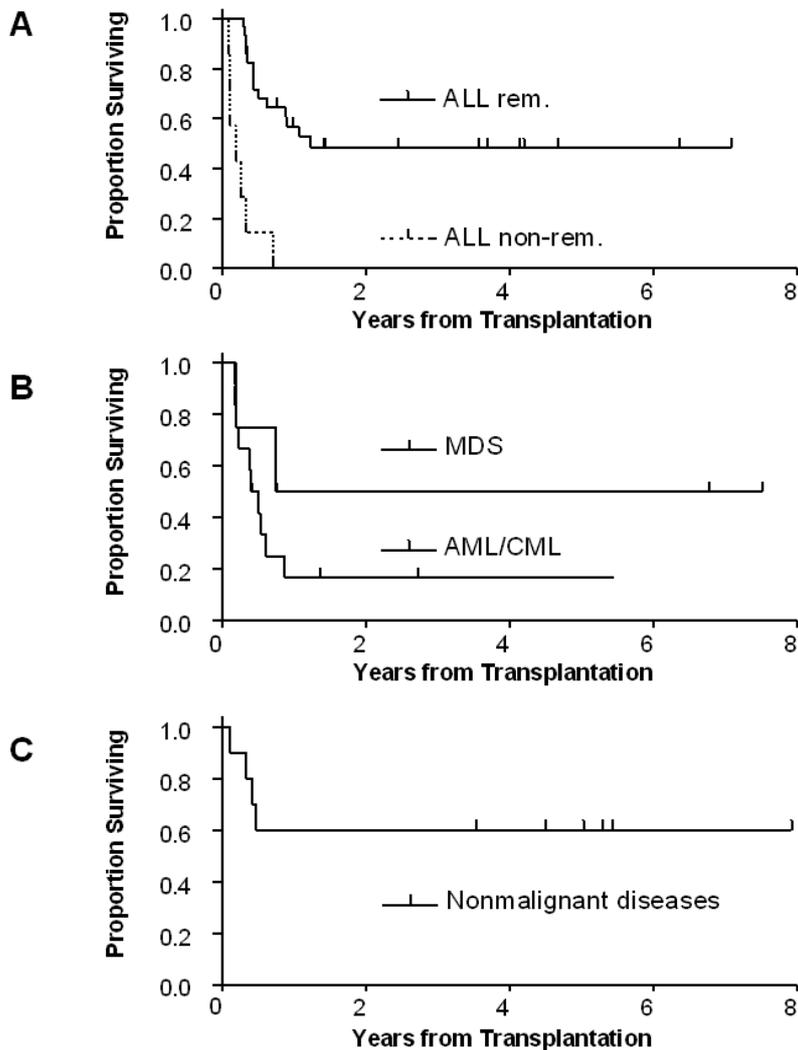
Abstoßungen oder Nicht-Anwachsen des Transplantates sind Hauptprobleme bei der Stammzelltransplantation, insbesondere bei nichtidentischen Spendern. Durch Gabe einer sehr hohen Stammzellmenge gelang es bei unseren Patienten, trotz HLA-Inkompatibilität in 98% der Fälle ein erfolgreiches Engraftment (Transplantat-Anwachsen) zu erzielen.



### **GvHD:**

Die GvHD hatte in früheren Studien, die sich nicht unserer Methodik bedienten, zu schwersten Komplikationen geführt (bis zu 90% schwere GvHD, Anasetti et al Human Immunology 1990). Bei unseren Patienten konnte die Inzidenz der GvHD hingegen massiv reduziert werden (6% GvHD Grad II, nur 2% schwere GvHD). Diese lag sogar deutlich unter derjenigen einer Vergleichsgruppe, die konventionell mit Knochenmark von Fremdspendern transplantiert wurden. Eine intensive medikamentöse Behandlung der GvHD wurde somit unnötig gemacht.

## Überleben



### Ereignisfreies Überleben (EFS) von Patienten nach haploidentischer Transplantation

A: Kaplan-Meier Überlebenskurve (EFS) von Patienten mit ALL entsprechend des Remissionsstatus zum Zeitpunkt der Transplantation.

B: Wahrscheinlichkeit des EFS für Patienten mit MDS oder AML/CML.

C: Wahrscheinlichkeit des EFS für Patienten mit nonmalignen Erkrankungen.

Bei Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie, unserer weitaus größten Patientengruppe, zeigte sich ein stabiles Langzeit-Überleben von 45%. Dies entspricht denjenigen Ergebnissen, die auch bei einer konventionellen Transplantation erreicht werden. Nochmals muss betont werden, dass die Patienten unserer Gruppe keine Überlebenschance ohne eine haploidentische Transplantation gehabt hätten.

Patienten mit nichtmalignen Erkrankungen hatten ein exzellentes Überleben von 70%.

### **Kontaktadressen:**

Prof. Dr. med. Dietrich Niethammer email: [Dietrich.Niethammer@med.uni-tuebingen.de](mailto:Dietrich.Niethammer@med.uni-tuebingen.de)  
Dr. med. Peter Lang email: [Peter.Lang@med.uni-tuebingen.de](mailto:Peter.Lang@med.uni-tuebingen.de)  
Dr. med. Astrid Kimmig email: [Astrid.Kimmig@med.uni-tuebingen.de](mailto:Astrid.Kimmig@med.uni-tuebingen.de)

Tel. : +4970712983781

Universitätsklinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin  
Hoppe-Seyler-Straße 1  
D-72076 Tübingen

### **Literatur**

1. Klingebiel T, Handgretinger R, Lang P, Bader P, and Niethammer D. Haploidentical transplantation for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Blood Rev.* 2004;18:181-192
2. Lang P, Bader P, Schumm M, Feuchtinger T, Einsele H, Fuhrer M, Weinstock C, Handgretinger R, Kuci S, Martin D, Niethammer D, and Greil J. Transplantation of a combination of CD133(+) and CD34(+) selected progenitor cells from alternative donors. *British Journal of Haematology.* 2004;124:72-79
3. Lang P, Greil J, Bader P, Handgretinger R, Klingebiel T, Schumm M, Schlegel PG, Feuchtinger T, Pfeiffer M, Scheel-Walter H, Fuhrer M, Martin D, and Niethammer D. Long-term outcome after haploidentical stem cell transplantation in children. *Blood Cells Mol Dis.* 2004;33:281-287
4. Lang P, Greil J, Bader P, Schumm M, Handgretinger R, Klingebiel T, Schlegel PG, Beck J, Scheel-Walter H, and Niethammer D. Bearbeitung und Transplantation hämatopoetischer Stammzellen. *Monatsschrift Kinderheilkunde.* 2004
5. Handgretinger R, Klingebiel T, Lang P, Gordon P, and Niethammer D. Megadose transplantation of highly purified haploidentical stem cells: current results and future prospects. *Pediatric Transplantation.* 2003;7:51-55
6. Handgretinger R, Klingebiel T, Lang P, Schumm M, Neu S, Geiselhart A, Bader P, Schlegel PG, Greil J, Stachel D, Herzog RJ, and Niethammer D. Megadose transplantation of purified peripheral blood CD34+progenitor cells from HLA-mismatched parental donors in children. *Bone Marrow Transplantation.* 2001;27:777-783