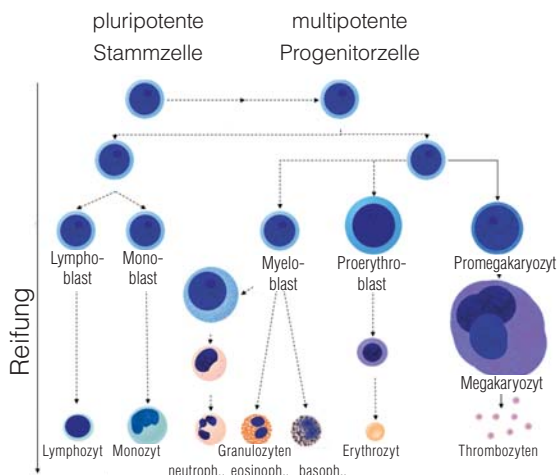


Neuere Verfahren der Stammzelltransplantation

Zellen mit Migrationshintergrund

Blutbildende Stammzellen gewinnt man heute zunehmend aus dem peripheren Blut des Spenders, indem man sie medikamentös anregt, das Knochenmark zu verlassen.



Die verschiedenen Blutzellen entstehen im Rahmen eines mehrstufigen Reifungsprozesses aus Vorläufer- oder Progenitorzellen im Knochenmark. Bei schweren Krankheiten, die mit einem Verlust gesunder Blutzellen einhergehen, ist eine Transplantation solcher blutbildender (hämatopoetischer) Vorläuferzellen oft die einzige Therapieoption.

Die Transplantation hämatopoetischer Progenitorzellen, auch als HSZT (hämatopoetische Stammzelltransplantation) bezeichnet, ist noch immer ein großer und teurer Eingriff, den man ausschließlich als Therapie bei lebensbedrohlichen Erkrankungen vornimmt, etwa bei Leukämien, Non-Hodgkin-Lymphomen, Störungen der Blutbildung oder einigen soliden Tumoren. Notwendig wird er vor allem auch nach einer hochdosierten Chemo- oder Strahlentherapie, die neben den bösartigen auch fast alle blutbildenden Zellen des Knochenmarks abtötet.

Werden dem Patienten vor Beginn einer solchen Behandlung seine eigenen gesunden Progenitorzellen entnommen und nach der Therapie retransfundiert, spricht man von einer autologen Transplantation. Bei einer syngenen Transplantation ist

der eineiige Zwilling des Patienten der Spender, bei der allogenen Transplantation sind Spender und Empfänger genetisch verschieden (Geschwister, Nichtverwandte).

Die Suche nach einem kompatiblen Spender gestaltet sich oft äußerst schwierig. Für die Übereinstimmung der Gewebemerkmale ist vor allem das humane Leukozytenantigen (HLA)-System verantwortlich, das in

millionenfachen Kombinationen vorliegt. Passen diese Gewebemerkmale zwischen Spender und Empfänger nicht oder nur unvollständig zusammen, besteht das Risiko einer Abstoßung oder einer Spender-gegen-Wirt (*Graft-versus-Host*)-Erkrankung. In nur etwa 30 Prozent der Fälle findet ein Patient im Verwandtenkreis einen geeigneten Spender, die übrigen 70 Prozent sind auf Knochenmarkspenderdateien angewiesen.

Progenitorzellen

Ausgangspunkt für die Neubildung des Blutes und des Immunsystems sind multipotente hämatopoetische Progenitorzellen, von denen jeder Mensch nur eine begrenzte Zahl besitzt. Sie kommen in der Nabelschnur und im Knochenmark vor, weshalb bei Erwachsenen bislang das

Mark großer Knochen (zum Beispiel im Beckenkamm) die wichtigste Quelle war. Im peripheren Blut sind unreife Progenitorzellen, die mehr oder weniger zufällig das Knochenmark verlassen haben, nur in geringsten Mengen zu finden.

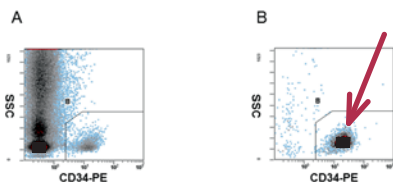
Mobilisation

Allerdings kann man Progenitorzellen gezielt anregen, das Knochenmark zu verlassen, so dass sie vergleichsweise leicht aus dem Blutkreislauf gewonnen werden können. Bei gesunden Spendern erfolgt dieser als „Mobilisation“ bezeichnete Vorgang durch tägliche subkutane Gaben von G-CSF (*Granulocyte-Colony-Stimulating-Factor*) über vier bis fünf Tage. Aus bisher nicht bekannten Gründen erhöht sich auch in der Erholungsphase nach einer Chemotherapie die Anzahl peripherer Progenitorzellen im Blut. Dieses Phänomen kann bei Patienten in Kombination mit G-CSF-Gabe genutzt werden, um mehr multipotente Zellen aus dem peripheren Blut zu gewinnen.

Bei älteren Menschen oder umfangreich vorbehandelten Patienten reicht diese Kombination für eine Mobilisierung häufig nicht aus. In diesem Fall wird der CXCR4-Rezeptorantagonist *Plerixafor* hinzugefügt. Dieser Wirkstoff blockiert die Wechselwirkung zwischen Adhäsionsmolekülen der hämatopoetischen Progenitorzellen und den Umgebungszellen im Knochenmark, so dass die im Blutkreislauf zirkulierende Menge dieser Vorläuferzellen deutlich vermehrt wird.

Apherese

Bei der *Apherese* („Wegnahme“) wird Blut des venösen Kreislaufsystems kontinuierlich entnommen, in einem Zellseparator antikoaguliert und zentrifugiert. Die Fraktion der mononukleären Zellen, in der sich auch die hämatopoetischen Vorläuferzellen befinden, wird weiterverwendet, die restlichen Blutbestandteile infundiert man über einen Rückführschlauch an den Spender zurück. Um die Ausbeute zu messen, nutzt man das CD34-Antigen als Marker (Abbildung). Die Lagerung für eine spätere Verwendung erfolgt bei Temperaturen unterhalb von -140°C unter Zusatz eines speziellen Gefrierschutzmittels.



Analyse eines Stammzellprodukts vor (A) und nach (B) Anreicherung von CD34-positiven Zellen im umrandeten Feld (mit freundlicher Genehmigung von PD Dr. A. Humpe).

Transplantation

Vor der Transplantation müssen alle potenziell malignen Zellen mithilfe von Bestrahlungen und/oder Chemotherapie abgetötet werden (sog. Konditionierung). Eventuell verbleibende Resttumorzellen zerstört bei einer allogenen Transplantation das fremde Immunsystem, weshalb eineige Zwillinge nicht unbedingt als ideale allogene Spender gelten. Diese Art der konditionierten Transplantation nennt man auch *myeloablativ* (Knochenmarkzerstörend). Bei reduzierter Konditionierungsintensität (RIC) wird vor der Transplantation nur das Abwehrsystem durch Immunsuppressiva ausgeschaltet, um das Anwachsen der Spenderhämatopoese zu ermöglichen.

Nach der Transplantation wandern die Vorläuferzellen in das Knochenmark und beginnen meist innerhalb von zwei Wochen mit der Bildung neuer Blut- und Immunzellen. 🌸

sh, ge, gh

Hämatopoetische Progenitorzellen

Qualitätsgesicherte Prozesse

Im Rahmen der IGLD Tagung 2012 in Essen diskutierten Wissenschaftler, Hersteller und Anwender am 16. März über die qualitätsgesicherte Gewinnung und Verarbeitung hämatopoetischer Progenitorzellen (HPC) aus dem peripheren Blut. Diese Zellen definieren sich unter anderem durch die Expression des CD34-Antigens auf ihrer Oberfläche; als analytischer Goldstandard gilt der durchflusszytometrische Nachweis.

Strenge Auflagen

Um aus peripherem Blut mittels maschineller Apherese genügend HPC für eine Transplantation sammeln zu können, müssen CD34-positive Zellen, wie im vorigen Beitrag beschrieben, vorher aus dem Knochenmark mobilisiert werden. Für die Sammlung, Verarbeitung, Lagerung und Abgabe von HPC Produkten benötigt die Institution oder der pharmazeutische Unternehmer in Deutschland eine Herstellungserlaubnis nach § 13 des Arzneimittelgesetzes (AMG). Sie wird von der zuständigen Landesbehörde erteilt. Des Weiteren ist eine Genehmigung nach § 21a des AMG durch das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) erforderlich.

Laut Prof. Dr. P. Schlenke, leitender Oberarzt am Institut für Transfusionsmedizin des Universitätsklinikums Münster, basiert die Genehmigung durch das PEI auf einer von drei Fachgesellschaften¹ verfassten zentralen Stellungnahme. Im sensiblen Bereich der Herstellung, Prüfung, Freigabe und Transfusion von HPC-Präparaten sei eine kontinuierliche Qualitätsverbesserung mithilfe eines aktiven Risiko- und Fehlermanagements dringend erforderlich.

¹DGTI (Dt. Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie), DGHO (Dt. Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie), GPOH (Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie)

Ökonomischer Nutzen

Privatdozent Dr. K. Gutensohn, Aesculab Hamburg, wies auf die große medizinische und ökonomische Bedeutung hin, die einer qualitätsgesicherten Detektion von CD34-positiven Zellen sowohl vor der HPC-Gewinnung als auch im dann hergestellten Produkt zukommt. Von der durchflusszytometrischen Messung im peripheren Blut hängt der optimale Zeitpunkt für eine möglichst effiziente Sammlung ab, die sich ganz an den therapeutischen Bedürfnissen des jeweiligen Patienten orientieren müsse. Dies wiederum ermögliche es, den Verbrauch an Medikamenten, die Anzahl der Apheresen und damit die Hospitalisierungsdauer zu minimieren.

Dr. Fischer, Leiter des Instituts für Transplantationsdiagnostik und Zelltherapeutika in Düsseldorf, zeigte auch, dass die Art der Mobilisierung Einfluss auf die Zusammensetzung des HPC Produktes - insbesondere die Kontamination mit möglichen Tumorzellen - haben kann. Dabei sei es von Bedeutung, Patienten, die unzureichende Mengen HPC mobilisieren, frühzeitig zu erkennen und einer Therapie mit *Plerixafor* zuzuführen. Bei der abschließenden Verarbeitung des HPC Produktes erlaubten es unterschiedliche immunmagnetische Verfahren, gewünschte Zellen anzureichern bzw. unerwünschte Zellen abzureichern. 🌸



Priv.-Doz. Dr. Andreas Humpe
a.humpe@med2.uni-kiel.de