



Dr. rer. nat. Silke Martin

Blutspendedienst des Bayerischen Roten Kreuzes

Zusammenfassung

Seit 2006 betreibt der Blutspendedienst des Bayerischen Roten Kreuzes seine „BioBank der Blutspender“. Mit über 4,5 Millionen asservierten Blutproben hat sie sich mittlerweile zu einer der größten Biobanken der Welt entwickelt. Die zu den gelagerten Proben gehörigen demographischen und medizinischen Daten der Spender werden in pseudonymisierter Form gespeichert, die den aktuellen Forderungen zu Datensicherung und Datenschutz voll entspricht. Hauptziel der „BioBank der Blutspender“ ist es, prädiktive Biomarker zu identifizieren und so im Sinne einer Präventionsmedizin zur Entwicklung neuer diagnostischer und prognostischer Tests beizutragen, mit denen krankhafte Veränderungen frühzeitig erkannt werden können. Als Gegenleistung für die Überlassung der BioBank-Proben werden den Blutspendern verschiedenste Gesundheitsleistungen und Präventionsaktionen angeboten, welche großen Zuspruch erfahren. Beispielhaft wird das von der Bayerischen Forschungstiftung geförderte Diabetesprojekt vorgestellt. An dieser Diabetes-Studie nahmen 70 % der angesprochenen Blutspender teil.

Summary

Since 2006 the Bavarian Red Cross Blood Bank maintains its "Blood Donor Biobank". With more than 4,5 millions of blood samples it is by now one of the largest biobanks worldwide. The donors' demographic and medical data are recorded in a pseudonymised way, fully meeting current standards of data protection and storage.

The main objective of the "Blood Donor Biobank" is the identification of predictive biomarkers: the development of novel diagnostic and prognostic tests allow for an early identification of disease onset, thus contributing to an effective preventive medicine.

Revenues are returned to blood donors by offering health services or by launching disease prevention campaigns, which are highly appreciated by blood donors.

As an example of a successful campaign we herein report on the diabetes study, which was sponsored by the "Bayerische Forschungstiftung". 70 % of blood donors that were addressed decided to enroll in this study.

Wir zapfen nicht nur ab...

Viele Menschen verbinden mit den Blutspendediensten des Deutschen Roten Kreuzes vor allem folgende Tätigkeiten: Organisation und Durchführung von Blutspendeterminen, Laboruntersuchung und Verarbeitung der Blutspenden und schließlich Auslieferung der entstandenen Blutprodukte an Krankenhäuser und Arztpraxen.

Dies ist in der Tat die wesentliche Aufgabe der DRK-Blutspendedienste, die damit ca. 80 % der Blutversorgung in Deutschland sicherstellen.

Allerdings umfasst das Tätigkeitsspektrum der Rot-Kreuz-Blutspendedienste einiges mehr als die Entgegennahme und Weiter-

gabe von Blutspenden. Wir denken, dass wir gerade in dieser Zeitschrift durch viele Beiträge in den letzten Jahren das Bild einer Institution, die nur Blut „abzapft“ und verteilt, korrigiert haben.

Für die nächsten Ausgaben unserer Zeitschrift haben wir uns vorgenommen, in loser Folge weitere – oft noch wenig bekannte – Facetten der Tätigkeit der DRK-Blutspendedienste exemplarisch vorzustellen.

Den Anfang machen wir mit der „Biobank der Blutspender“ des BRK-Blutspendedienstes, die sich innerhalb weniger Jahre zu einer der größten Biobanken der Welt und zu mehr als nur einem „Vorzeige-Objekt“ entwickelt hat.

Krankheiten künftig früh zu erkennen und gezielt zu behandeln, mit diesem Ziel betreibt der Blutspendedienst des Bayerischen Roten Kreuzes (BRK-Blutspendedienst) seine „BioBank der Blutspender“. Während er damit vor einigen Jahren fast schon eine Vorreiterrolle einnahm, befindet sich der BRK-Blutspendedienst mittlerweile in guter Gesellschaft, denn regionale und auch nationale Biobanken sind heute weltweit etabliert. In Europa gibt es sogar so

viele unterschiedliche Biobanken, dass die Europäische Union ein Konsortium mit der systematischen Erfassung, der strukturierten Bündelung und der Koordination der Biobankaktivitäten beauftragt hat. Denn je mehr Biobankproben zur Verfügung stehen, umso erfolgversprechender kann damit medizinische Forschung betrieben werden. Jedoch gilt auch hier: Nicht nur die Masse zählt, sondern auch die Klasse. Und bislang stellt die unter-



schiedliche Qualität der Proben und Daten in den Biobanken noch eine große Hürde dar. Die Standardisierung der Proben- und Datengewinnung ist deshalb die größte zu bewältigende Aufgabe des BBMRI (Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure) Konsortiums. Der BBMRI Katalog listet aktuell 58 Biobanken in 15 Ländern der EU, darunter auch die „BioBank der Blutspender“.

Obwohl bereits seit 2006 fest etablierter Bestandteil beim BRK-Blutspendedienst und mit über 4,5 Mio Proben eine der größten Biobanken weltweit, überrascht die „BioBank der Blutspender“ nicht nur Wissenschaftler, sondern auch die Blutspender immer wieder aufs Neue. Interessierte Fragen wie „Was genau ist denn eine Biobank?“, „Welche Proben und Daten werden gelagert und gespeichert?“, „Was kann man mit diesen Proben und Daten untersuchen?“ werden häufig gestellt. Im

Folgenden werden diese Fragen gerne aufgegriffen und beantwortet. Auch über das bislang umfangreichste Forschungsprojekt mit den Biobankproben wird berichtet und erste Ergebnisse werden vorgestellt.

In Biobanken werden biologische Proben – meistens Blutproben, aber auch Gewebe- und Urinproben – gelagert und die dazu gehörigen demographischen und medizinischen Daten des Probenspenders in pseudonymisierter Form gespeichert. Pseudonymisiert bedeutet, dass keine personenidentifizierenden Daten mit der Probe verbunden sind. Die Betreiber einer Biobank gewährleisten, dass keine Proben und Daten ohne das schriftliche Einverständnis des Spenders in die Biobank gelangen. Sie sorgen dafür, dass den Proben im Probenlager die Daten in der Datenbank korrekt zugeordnet werden und implementieren Sicherungsprozesse für den ausschließlich autorisierten Zugriff auf die Biobankdatenbank und das Probenlager.

Aufgrund der wachsenden Komplexität und Anzahl der Biobanken rücken die Fragen der Datensicherung und des Datenschutzes zunehmend in den Fokus der Überwachungsbehörden. Zwar gibt es bis dato noch keine verbindlichen Richtlinien, jedoch wurden von Expertengruppen (z.B. die TMF e.V., Techno-

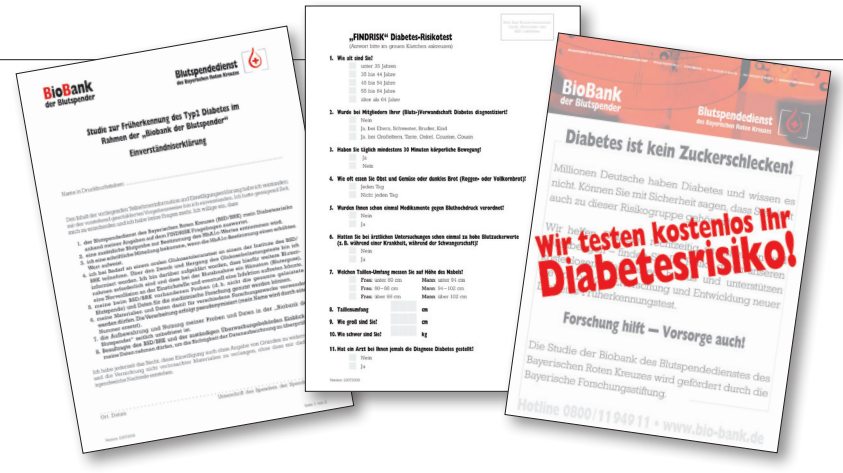
logie und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e.V.) generische Lösungsmodelle für Biobanken entwickelt, an denen sich ein Biobankbetreiber orientieren sollte. Auch der Rat zur Technologieabschätzung des deutschen Bundestages (TAB) und der Nationale Ethikrat analysierten die Risiken von Biobanken und sprachen entsprechende Empfehlungen aus. Die Arbeitsgruppe "Bildung und Forschung" der SPD-Bundestagsfraktion fordert sogar ein nationales Biobanken-Gesetz. Bisher wachen jedoch in erster Linie die Datenschützer und zuständigen Ethikkommissionen über die jeweiligen Biobankaktivitäten und prüfen, ob die bestehenden Empfehlungen eingehalten werden.

Die „BioBank der Blutspender“ wird vom BRK-Blutspendedienst betrieben. In einer eigens dafür eingerichteten Abteilung verantwortet qualifiziertes Personal die Sicherheit der Daten. Die Probenqualität ist ein weiterer entscheidender Faktor für den Erfolg einer Biobank. Sie wird sichergestellt, indem standardisierte Prozesse für die Probenentnahme und die Lagerung definiert werden. Bei den Proben aus der „BioBank der Blutspender“ handelt es sich um Blutproben (genauer EDTA Plasmaproben), die im Zuge einer Blutspende zusätzlich zur Vollblutspende für die Testung auf



Infektionsparameter entnommen werden. Nach der Testung werden Proben von Biobankteilnehmern (denjenigen Blutspendern, die schriftlich ihre Teilnahme an der Biobank erklärt haben) in das Biobank-Probenlager eingelagert und die dazugehörigen Daten pseudonymisiert in der Biobank-Datenbank gespeichert. Die Daten umfassen Angaben zu Alter, Geschlecht und eventuellen Erkrankungen des Biobankteilnehmers. Bei dem Pseudonymisierungsprozess wird der Name des Spenders durch eine Nummer ersetzt, so dass keine personenidentifizierenden Daten in der Datenbank vorgehalten werden. Die Qualität der gelagerten Proben und gespeicherten Daten in der Biobank des BRK-Blutspendedienstes genügen dabei höchsten Ansprüchen. Bereits 2008 wurde die „BioBank der Blutspender“ nach ISO 9001:2000 zertifiziert und war damit die erste Biobank weltweit, die mit diesem Qualitätsmerkmal ausgezeichnet wurde. Auch die bisher zahlreichen durchgeführten Projekte mit den Proben und Daten aus der BioBank zeugen für das Vertrauen der Forscher in die Biobank beim BRK-Blutspendedienst.

Selbstverständlich kann ein Biobankteilnehmer jederzeit seinen Widerruf erklären. Tritt dieser Fall ein, werden sämtliche Daten des Spenders in der Datenbank der „BioBank der Blutspender“ gelöscht und somit



kann auch keine Blutprobe mehr zu Forschungszwecken verwendet werden. Die Plasmaprobe selbst kann jedoch erst 5 Jahre nach der dazugehörigen Blutspende vernichtet werden. Solange ist der BRK-Blutspendedienst nämlich verpflichtet, die Probe für eine eventuelle Rückverfolgung der Blutspende aufzubewahren. Mittlerweile wird die „Bio-Bank der Blutspender“ bereits im vierten Jahr betrieben und zählt über 70.000 teilnehmende Blutspender. Nur wenige haben bisher von ihrem Recht auf Widerspruch Gebrauch gemacht. Auch dies zeugt von dem Vertrauen der Spender in die Biobank beim BRK-Blutspendedienst.

Sicher trägt auch das Motto „Proben für die medizinische Forschung und Gesundheitsleistung für den Spender“ unter dem die Biobank beim BRK-Blutspendedienst betrieben wird, zu der großen Akzeptanz unter den Blutspendern bei. Die Biobank unterliegt keinem Profittenden, erzielte Überschüsse kommen der Gemeinschaft der Spender in Form von Gesundheitsleistungen und Präventionsaktionen zu Gute. Im vergangenen Jahr waren dies zum Beispiel 2 Aktionswochen zur Dickdarmkrebsvorsorge für die der BRK-Blutspendedienst unter vielen Bewerbern für den Felix-Burda-

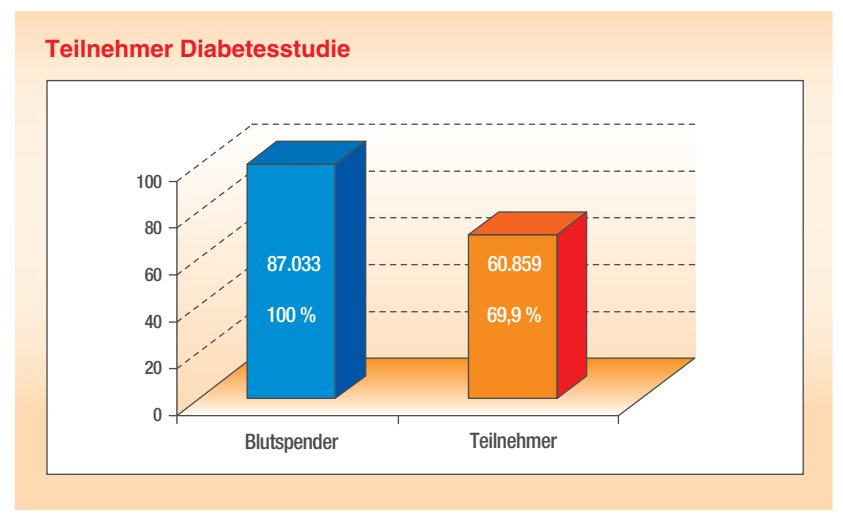


Abbildung 1

Geschlechtsverteilung Teilnehmer

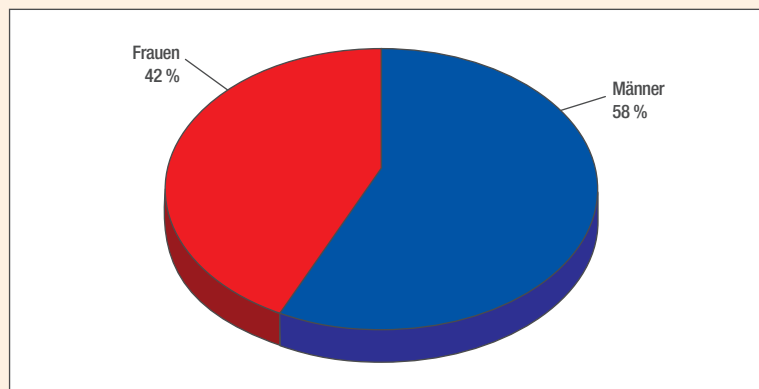


Abbildung 2

Award nominiert wurde, und auch das aktuelle Forschungsprojekt über die Entwicklung neuer Testmethoden zur Früherkennung von Diabetes folgt diesem Konzept.

Das von der Bayerischen Forschungsförderung geförderte Diabetesforschungsprojekt hat das Ziel, zusammen mit unseren Projektpartnern neue diagnostische Tests zu entwickeln, die zur Früherkennung von Typ 2 Diabetes eingesetzt werden können.

Denn dem Typ 2 Diabetes gehen typischerweise mehrere Jahre eines prädiabetischen Status voraus, welcher durch eine eingeschränkte Glukosetoleranz (IGT) oder gestörte Nüchtern-glucose (IFG) gekennzeichnet ist. Die Prävalenz von IGT in der Normalbevölkerung beträgt ca. 10 %, die Prävalenz isolierter IFG ist bis zu dreimal höher. Die Übertrittsrate von IGT zu Typ 2 Diabetes beträgt 5 - 8 % pro Jahr. Zum jetzigen Zeitpunkt stellt jedoch das Fehlen von sensitiven und spezifischen Methoden, um gefährdete Individuen zu

einem frühen Zeitpunkt zu identifizieren, ein Haupthindernis dar. Der „Goldstandard“ zur Erstellung der Diagnose Typ 2 Diabetes, der orale Glukose-Toleranz-Test (OGTT), erfordert eine 8-stündige vorherige Nüchtern-Zeit der Personen und ist aufwendig, zeit- und kostenintensiv. Andere Tests (z. B. HbA1c) werden bislang nur zur Verlaufskontrolle diagnostizierter Diabetiker verwendet und sind nicht für Screenings validiert. Fragebögen können nur bedingt die Risikogruppe erfassen. Die Entwicklung neuer sensitiver und

spezifischer Testverfahren wird deshalb dringend benötigt, um die medizinische Versorgung des Typ 2 Diabetes weiter zu verbessern. Daher liegt der aktuelle Fokus des Forschungsprojektes auf der Entdeckung neuer diagnostischer Marker für die Frühdiagnose von Typ 2 Diabetes.

Die Aufgabe des BRK-Blutspendedienstes war dabei, unter den Blutspendern Personen mit bisher unerkanntem Diabetes bzw. Prädiabetes durch ein kombiniertes Auswahlverfahren (FINDRISK-Fragebogen, Bestimmung des HbA1c Wertes und Durchführung des oralen Glukosetoleranztestes) zu identifizieren. Hierzu wurde zunächst auf den Blutspendern allen erschienenen Spendern die Teilnahme an einer Fragebogenaktion zur Bestimmung des individuellen Diabetesrisikos an-

Altersverteilung der Teilnehmer

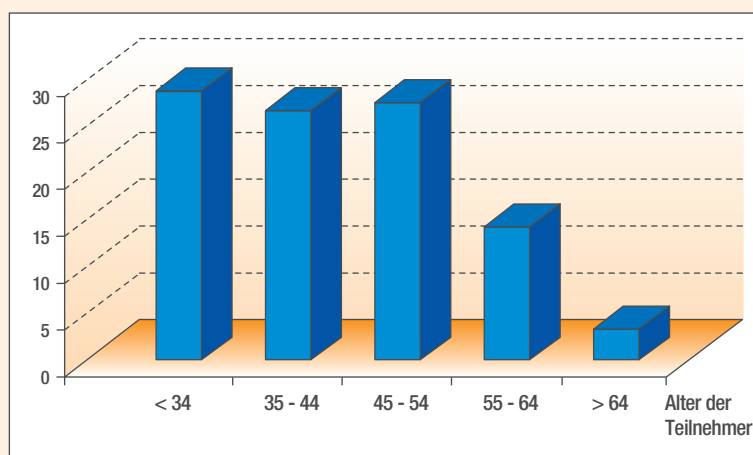


Abbildung 3



geboten. Zum Einsatz kam der von der Deutschen Diabetesgesellschaft evaluierte und empfohlene FINDRISK Fragebogen, der neben Angaben zu Alter, Geschlecht, genetischer Prädisposition, Ernährungs- und Lebensstil auch den Body Mass Index (BMI) erhebt. Für die standardisierte Datenerhebung und Datenerfassung wurden insgesamt über 30 Helfer auf den Blutspendeterminen in Bayern eingesetzt. Sie informierten den Spender über das aktuelle Forschungsprojekt der „BioBank der Blutspender“ und achteten darauf, dass nur diejenigen Blutspender, die ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme erteilten und bei denen bisher noch kein Diabetes diagnostiziert wurde, in das Forschungsprojekt aufgenommen wurden.

Im Studienzeitraum kamen 87.033 Blutspender zu den Terminen mit Diabetes-Aktion. Davon nahmen 60.859 Personen an der Diabetes-Screeningstudie teil, siehe **Abbildung 1**. Die Teilnehmerquote lag damit bei fast 70 % (69,9 %).

Von den 60.859 Teilnehmern waren 25.550 Frauen (42,0 %) und 35.309 Männer (58,0 %), (**Abbildung 2**). Die Teilnehmer waren im Alter von 18 bis 69 Jahren, das mittlere Alter betrug 41,83 Jahre (**Abbildung 3**). Das mittlere Alter bei den Männern war: 42,95 Jahre, bei den Frauen 40,28 Jahre.

Diabetes-Risiko in den nächsten 10 Jahren anhand des FINDRISK-Scores

Diabetes-Risiko* (FINDRISK-Punkte)	N	%
1 % (< 7 Punkte)	27.678	45,6
4 % (7-11 Punkte)	23.253	38,3
17 % (12-14 Punkte)	6.478	10,7
33 % (15-20 Punkte)	3.078	5,1
50 % (> 20 Punkte)	169	0,3
	60.656	100

* Risiko, innerhalb der nächsten 10 Jahre an Diabetes zu erkranken

↑
Tabelle 1

Nach Auswertung des FINDRISK-Fragebogens wurden die Teilnehmer in Risikogruppen unterteilt. Die Einteilung der berechneten FINDRISK-Scores zeigt **Tabelle 1**. Unter den Teilnehmern wurden anhand ihrer Angaben im FINDRISK-Fragebogentest 9.725 Personen (5.491 Männer und 4.234 Frauen) mit einem erhöhten Risiko, innerhalb der nächsten 10 Jahre an Diabetes zu erkranken, getestet (FINDRISK-Gesamtpunkte ≥ 12).

Bei der durch den FINDRISK-Wert von ≥ 12 definierten Risikogruppe und einer nach Alter und Geschlecht vergleichbaren Kontrollgruppe wurde zudem auch der Langzeitblutzuckerwert HbA1c bestimmt: bei insgesamt 11.952 Personen, welche sich in 8.263 Personen der Risikogruppe (FINDRISK-Wert ≥ 12) und 3.689 Personen der Kontrollgruppe (FINDRISK-Wert < 12) aufteilten.

Alle Spender, die einen HbA1c Wert von $\geq 5,6$ % aufwiesen, wurden zur genauen Abklärung des Diabetesrisikos zu einem oralen Glukosetoleranztest in den Instituten des BRK-Blutspendedienst eingeladen. Insgesamt wurden 4.917 Personen

eingeladen (Risikogruppe mit FINDRISK ≥ 12 und/oder HbA1c $\geq 5,6$, sowie eine Kontrollgruppe).

Insgesamt folgten 788 Teilnehmer der Einladung zum OGTT. Dies lag deutlich unter der erwarteten Anzahl. Die meisten eingeladenen Spender reagierten auf die Einladung nicht, andere meldeten Gründe für die Nichtteilnahme zurück. Hierbei wurde in erster Linie der hohe Zeitfaktor genannt, aber auch die strikte Einhaltung einer vorgegebenen Ernährungsweise vor Durchführung des OGTT und auch die Durchführung bei Nüchternheit wurden als Gründe für die Ablehnung genannt. Dies zeigt umso mehr die derzeitigen Limitationen bei der Diabetesvorsorge auf.

Die teilnehmende Gruppe unterschied sich in der Alters- und Geschlechtsverteilung bzw. in dem berechneten Diabetesrisiko nach FINDRISK und der HbA1c Testung nicht von der Gesamtgruppe, so dass die Daten der selektiven Gruppe für die Auswertung herangezogen werden können. Auch die Ergebnisse des OGTT spiegelten die

Ergebnisse OGTT

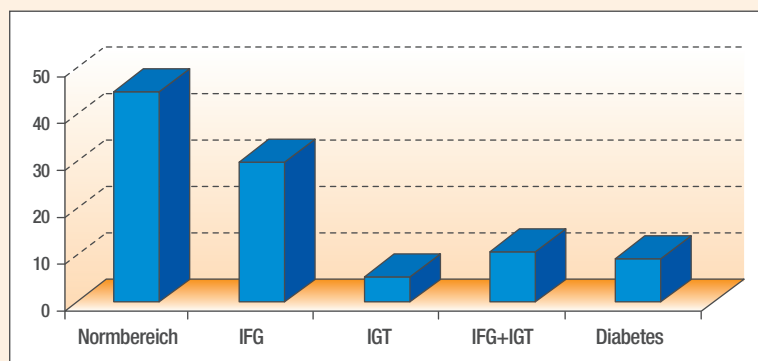


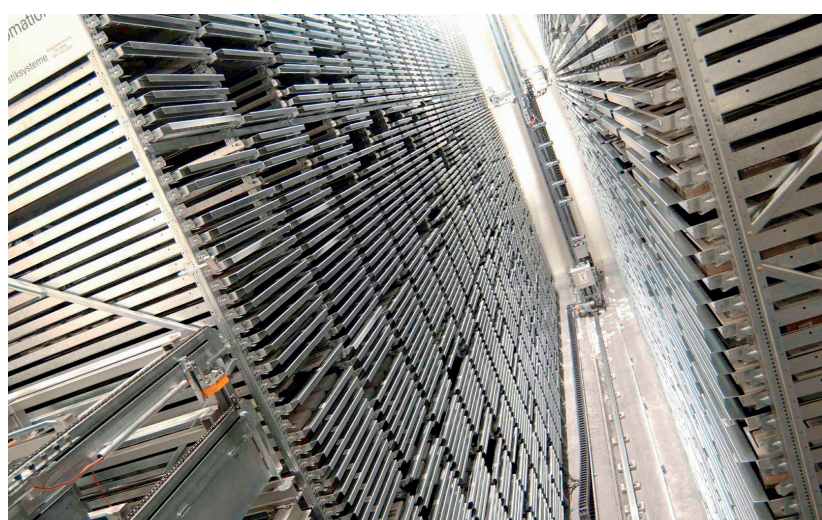
Abbildung 4

erwarteten Zahlen an bisher nicht entdeckten Diabetikern und Risikopersonen mit Vorstufen von Diabetes wider, so dass die OGTT Aktion insgesamt ein großer Erfolg war und vor allem eine wertvolle Gesundheitsdienstleistung an den teilnehmenden Spendern.

Die Ergebnisse der OGTT-Testungen sind in **Abbildung 4** dargestellt. Von den getesteten Personen lagen ca. 45 % im Normbereich, ca. 30 % hatten eine gestörte Nüchtern-glucose (impaired fasting glucose, IFG), 5 % eine gestörte Glukosetoleranz (impaired glucose tolerance, IGT), 11 %

eine kombinierte IFG und IGT, und 9 % Diabetes.

Die in der Biobank vorhandenen Blutproben der durch dieses Screeningverfahren neu identifizierten Diabetiker bzw. Prädiabetiker werden derzeit auf das Auftreten von prädiagnostischen Markern zur Früherkennung von Diabetes analysiert. Dies geschieht nicht beim BRK-Blutspendedienst selbst, sondern bei den an dem Forschungsprojekt beteiligten Partnern. Diese verfügen über modernste Analyseverfahren, um solche Biomarker zu detektieren.



Nach dem erfolgreichen Abschluss des Diabetesprojektes stehen bereits neue Aufgaben für die Biobank vor der Tür. Die „BioBank der Blutspender“ ist zusammen mit weiteren Biobanken in der Region München zentraler Bestandteil des Münchner BioPharma-Clusters, eines Zusammenschlusses von in München und Umgebung ansässigen akademischen Instituten, Kliniken, Biotechnologie Unternehmen und der Pharmaindustrie. Der Cluster ist einer der 5 Gewinner des diesjährigen vom Bundesministerium für Bildung und Forschung ausgeschriebenen Spitzenclusterwettbewerbs. Unter dem Motto „m4 Personalisierte Medizin und zielgerichtete Therapien – eine neue Dimension in der Medikamentenentwicklung“ stellen sich die beteiligten Partner den zentralen Herausforderungen und Problemen der heutigen Medikamentenentwicklung. Der Fokus liegt auf der Biomarker-basierten und individualisierten Medizin. Die „m4 Biobank Allianz“ gilt dabei als Schlüsselstruktur für die erfolgreiche Identifizierung von Biomarkern, die parallel zur Wirkstoffentwicklung die Entwicklung therapiebegleitender Diagnostika ermöglicht.

Die Literaturhinweise finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk-haemotherapie.de