

# » Das zentrale Knochenmarkspender-Register Deutschland (ZKRD)

28

Ausgabe 12  
2009  
hämotherapie

Dr. med. Dr. rer. biol. hum. Carlheinz Müller

ZKRD Zentrales Knochenmarkspender-Register für die Bundesrepublik Deutschland gemeinnützige GmbH

## Zusammenfassung

Das Zentrale Knochenmarkspender-Register Deutschland (ZKRD) ist hier zu Lande die Informationsdrehscheibe bei der Suche nach geeigneten nicht verwandten Blutstammzellspendern. Als Kompetenzzentrum für diesen hoch spezialisierten Bereich der medizinischen Versorgung gestaltet das ZKRD den komplexen Prozess der Spendersuche im In- und Ausland so schnell, effizient, transparent und wirtschaftlich wie möglich. Im Rahmen seiner Dienstleistungen wickelt es auch alle dabei anfallenden Leistungen bis zur Auftragserteilung bis zur Abrechnung mit den Kostenträgern ab. Darüber hinaus erfüllt es noch vielfältige beratende und organisatorische Funktionen und nimmt im internationalen Vergleich zusammen mit dem US-amerikanischen National Marrow Donor Program (NMDP) eine Spitzenposition ein.

## Summary

The German National Bone Marrow Donor Registry (ZKRD) is the nation's informational hub with respect to the search for an unrelated blood stem cell donor. As a centre of competence for this highly specialized field of medical care, the ZKRD organizes the search for donors at a national and international level in order to assure that this complex process operates as quickly, efficiently, transparently and economically as possible. Its service framework includes coordinating all steps from the initial request to reimbursing all costs incurred and billing the insurance companies. Additionally, the ZKRD fulfils a wide array of consulting and organizational functions and, along with the U.S. National Marrow Donor Program (NMDP), holds a leading position at an international level.

## Vorgeschichte und Gründung

Seit den frühen 1970er Jahren wurde in Ulm an der Universität und dem dortigen Institut des DRK-Blutspendedienstes Baden-Württemberg Pionierarbeit im Bereich der Knochenmarktransplantation geleistet und dabei auch eines der ersten deutschen Laboratorien für Gewebetypisierung etabliert. Um die schwierige Suche nach geeigneten nicht verwandten Spendern für solche Transplantationen zu erleichtern, begannen Professor Shraga Goldmann und Dr. Carlheinz Müller von der Ulmer Arbeitsgruppe Immunogenetik im Jahre 1989 – also vor ziemlich genau 20 Jahren – die Daten freiwilliger Spender von Blutbanken aus ganz Deutschland in anonymer Form zu sammeln. Um die vielen aus dem In- und Ausland eingehenden Anfragen effizient bear-

beiten zu können, entwickelten sie eine Datenbank für Spender und Patienten sowie ein Computerprogramm zur Auswahl passender Spender. Eine finanzielle Unterstützung der Stefan-Morsch-Stiftung in Birkenfeld ermöglichte damals diese ersten Schritte hin zu einem zentralen Spenderregister für Deutschland.

Fast gleichzeitig entstand im niederländischen Leiden die Initiative Bone Marrow Donors Worldwide (BMDW), die die Gewebetypen von allen freiwilligen Spendern weltweit sammelt. Diese stehen dann allen mit der Suche nach geeigneten Spendern befassten Stellen weltweit für Anfragen zur Verfügung, so dass man sich vor allem am Anfang einer Suche schnell einen umfassenden Überblick verschaffen kann. Selbstverständlich hat die Ulmer Gruppe mit den dortigen Kollegen von An-



Quelle: IKT Ulm



Quelle: IKT Ulm

fang an kooperiert. Der nächste wichtige Schritt hin zu einer elektronischen Vernetzung der Spenderregister war ein Jahr später die Einrichtung des „European Donor Secretariat“ in Paris, zu dem noch im selben Jahr von Ulm aus die erste direkte Computerverbindung in Betrieb ging. So waren 1990 zwar wesentliche Grundsteine für ein nationales Register und dessen internationale Einbindung gelegt, es bestand aber im Vergleich zu unseren Nachbarn noch ein enormer Nachholbedarf vor allem hinsichtlich der Zahl der registrierten Spender. Doch das sollte sich bald ändern.

Anfang 1991 stellte die deutsche Krebshilfe die Mittel für die HLA-DR-Typisierung von zehntausend Zytapheresespender als Knochenmarkspender bereit. Fast zeitgleich begannen auch die DKMS Deutsche Knochenmarkspenderdatei und eine zunehmende Zahl weiterer Spenderdateien mit der aktiven Werbung

freiwilliger Spender in großem Stil. Aufgrund dieser wirkungsvollen Aktivitäten stieg die Anzahl der deutschen Spender noch 1991 von rund 2.000 auf fast 50.000 und wuchs von da an rapide weiter.

Ende 1991 begann das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) den Bereich der Blutstammzellspende zu fördern und erkannte dabei, dass parallel zur Werbung und Registrierung der Spender integrierende organisatorische Strukturen geschaffen werden mussten. Diese sollten insbesondere eine effiziente Spendersuche ermöglichen und die aus ethischen Gründen unabdingbare Anonymität von Spendern und Patienten sicherstellen. Aufgrund der umfangreichen Vorarbeiten der Arbeitsgruppe von Prof. Goldmann und des in Ulm für das gesamte fachliche Umfeld vorhandenen Expertenwissens erhielt der damalige DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg vom BMG den Auftrag, in Ulm das zentrale bundes-

weite Register mit anonymen Spenderdaten aufzubauen und ein System für eine effektive Spendersuche zu entwickeln. Im Mai 1992 wurde daher das Zentrale Knochenmarkspender-Register für die Bundesrepublik Deutschland (ZKRD) als gemeinnützige Gesellschaft mit beschränkter Haftung gegründet und der vom BMG definierte Aufgabenrahmen in die Satzung des ZKRD aufgenommen.

### **Aufgaben des ZKRD**

In erster Linie soll das ZKRD als zentrales Bindeglied zwischen den vielfältigen beteiligten Organisationen den Prozess der Spendersuche vereinfachen und beschleunigen. Die ursprünglichen Kernaufgaben, nämlich die Pflege einer zentralen Datenbank der Spender und die Abrechnung aller Leistungen mit den Kostenträgern, waren der Kristallisationspunkt für ein breites Spektrum an Organisations- und



Dienstleistungen, die das ZKRD inzwischen als Kompetenzzentrum für diesen Bereich ausweisen. Das soll nachfolgend an den wichtigsten Beispielen genauer erläutert werden.

### Ständig aktuelle Spenderdatenbank

Die Entwicklung, die das ZKRD in den bald zwei Jahrzehnten seines Bestehens zusammen mit seinen engsten Partnern genommen hat, kann mit Fug und Recht als Erfolgsgeschichte bezeichnet werden. In dieser Zeit haben die deutschen Spenderdateien in einer beispiellosen Geschwindigkeit einen Spenderpool aufgebaut, durch den das ZKRD schon seit 1994 das zweitgrößte Register der Welt ist und heute auf die Daten von über 3,4 Millionen Spendern zurückgreifen kann.

Täglich werden rund 1.000 neue Spender aufgenommen und die Daten von etwa 2.000 Spendern aktualisiert. Diese Daten werden dem ZKRD zeitnah und fast ausschließlich auf elektronischem Wege übermittelt und stehen damit für eine Suche jederzeit aktuell für alle Patienten weltweit zur Verfügung.

### Identifikation geeigneter Spender weltweit

Im Auftrag von rund 20 deutschen Sucheinheiten sucht das ZKRD für jährlich über 2.000 deutsche Patienten im In- und Ausland nach geeigneten Blutstammzellspendern und erhält zudem über 17.000 Suchanfragen für Patienten aus dem Ausland. In der ZKRD-Datenbank werden allnächtlich die neuen oder aktualisierten Spenderdaten mit denen

aller Patienten verglichen, um potentiell passende Spender sofort zu erkennen und an die Sucheinheiten bzw. an die ausländischen Register zu melden. Um den Kreis der potentiellen Spender einzuengen und schließlich den am besten geeigneten Spender zu identifizieren, sind oft weitergehende Untersuchungen nötig. Dazu zählen vor allem immer genauere und umfassendere Bestimmungen des Gewebetyps (sog. HLA-Merkmale). Im Rahmen der endgültigen Auswahl werden die Daten der in Betracht gezogenen Spender schließlich ein letztes Mal durch Untersuchung einer frischen Blutprobe kontrolliert (Bestätigungstypisierung, „confirmatory typing“) und gleichzeitig die relevanten Infektionsparameter bestimmt. Die Abwicklung all dieser Aufträge und die Dokumentation und Weiterleitung der Ergebnisse an die entsprechenden Kooperationspartner erfolgt über das ZKRD.

### Koordination der patientenbezogenen Abläufe

Im ZKRD laufen alle Informationen und Daten rund um die Spendersuche zusammen. Die Prüfung, Dokumentation und Weiterleitung der patientenbezogenen Anforderungen

### Suchen für deutsche Patienten

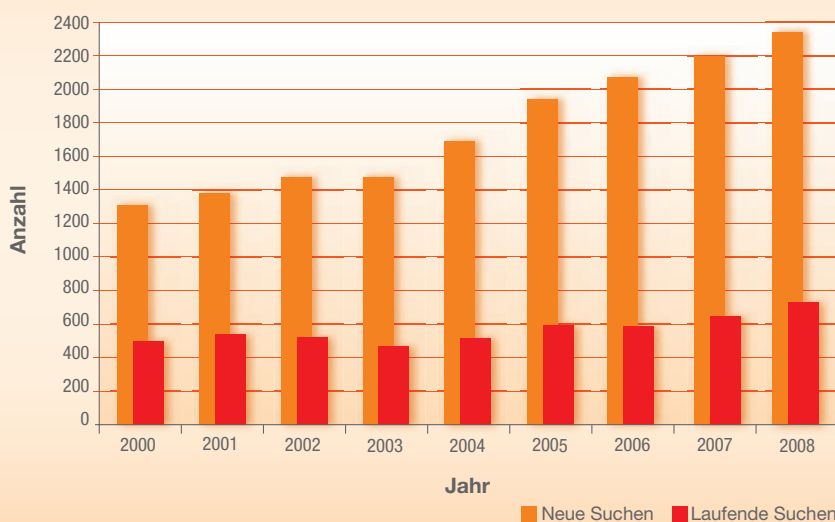


Abbildung 1

Die Zahl der deutschen Patienten, die einen nicht verwandten Blutstammzellspender benötigen, hat sich – vor allem durch den medizinischen Fortschritt – seit 2000 beinahe verdoppelt.



### Deutsche Spenderzahlen

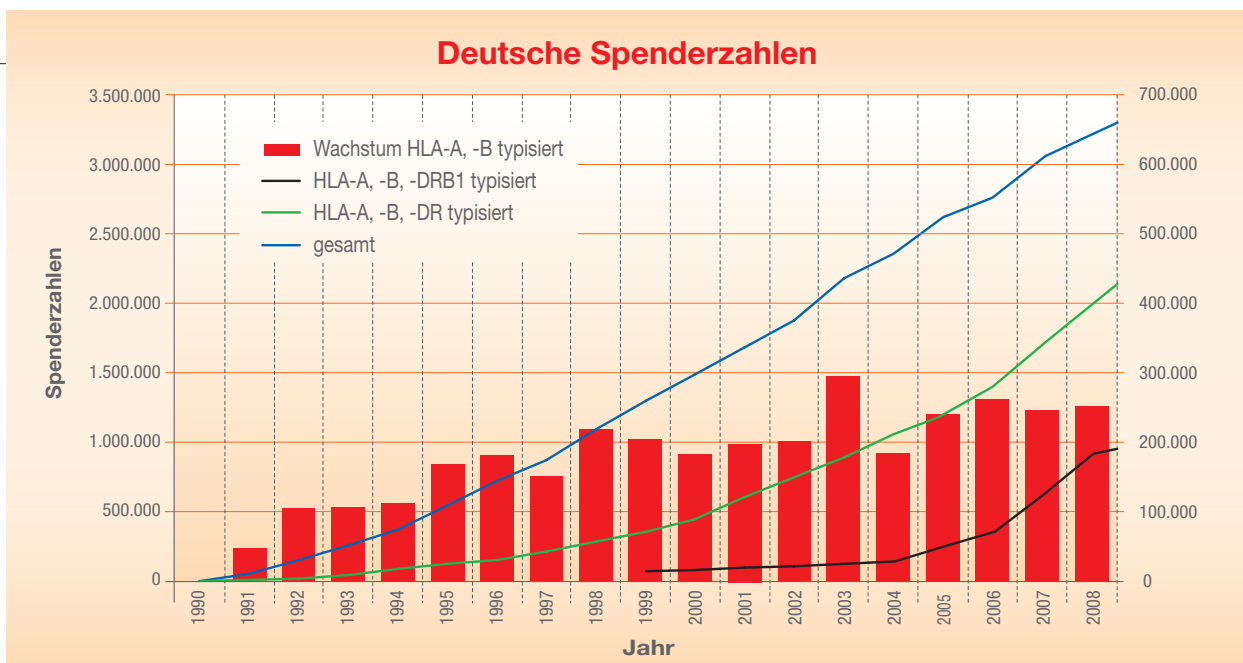


Abbildung 2

Nach 18 Jahren schnellen Wachstums sind in Deutschland rund dreieinhalb Millionen freiwillige Blutstammzellspender registriert.

wie auch der erzielten Ergebnisse ist eine zentrale Aufgabe des Registers. Eine Fülle strenger Plausibilitätsprüfungen ist an allen kritischen Stellen in die Programme und Abläufe des ZKRD integriert, damit Fehler und Unstimmigkeiten frühzeitig erkannt, abgeklärt und gegebenenfalls sofort korrigiert werden können. Die Sicherstellung eines vollständigen, konsistenten und validen Datenbestandes hat im ZKRD oberste Priorität.

gelten Ablaufplan alle Schritte begleitet werden. Damit wird sichergestellt, dass Entscheidungen zeitgerecht getroffen und alle Informationen zuverlässig kommuniziert werden. Dies kann von der Terminabstimmung zwischen Transplantations-einheit und Spenderdatei bis zur Organisation des Kuriertransports

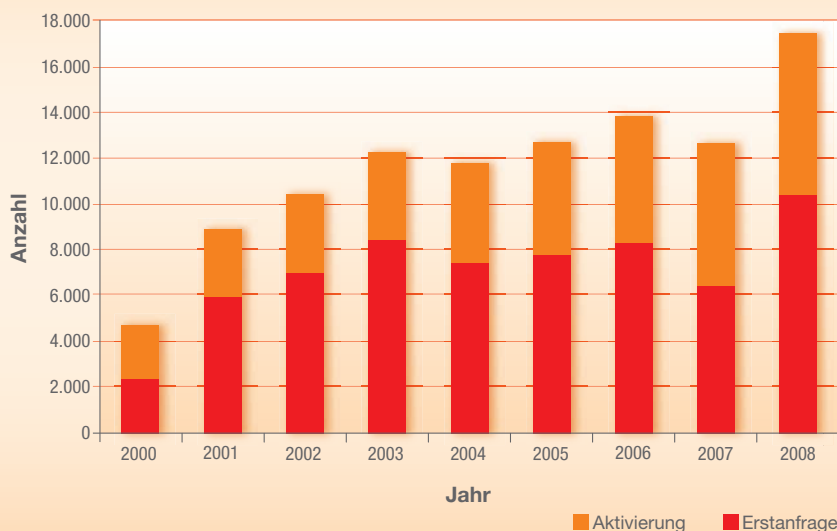
und dem Informieren der Fluggesellschaften und Flughäfen reichen. Dabei müssen nicht nur die Import- und Exportbestimmungen und manch andere Besonderheiten der beteiligten Länder berücksichtigt werden, sondern auch immer alternative Reisepläne erstellt werden, damit man auf kritische Verzögerungen oder

Auch nachdem ein passender Spender identifiziert ist, unterstützt das Register seine Kooperationspartner weiter bis zur Spende und Transplantation. Immer häufiger geschieht das in Form eines sogenannten „Work-Up-Management“, mit dem in einem komplizierten, streng gere-

Abbildung 3

Die Zahl der internationalen Patienten, die die Dienste des ZKRD in Anspruch nehmen, hat sich auch durch zunehmende Vernetzung der Register seit 2000 fast vervierfacht.

### Suchen für internationale Patienten





gar Flugausfälle vorbereitet ist. Bei plötzlichen Schwierigkeiten und notwendigen Änderungen der geplanten Abläufe ist das ZKRD aufgrund seiner ständigen Rufbereitschaft immer handlungsbereit.

### Vergütung aller erbrachten Leistungen

Als zentrale Abrechnungsstelle vergütet das ZKRD alle erbrachten Leistungen und führt die Abrechnung der angefallenen Kosten mit den Kostenträgern im In- und Ausland durch. Mit seiner umfassenden Dokumentation schafft es damit gleichzeitig in seinem Bereich eine für das deutsche Gesundheitswesen beispielhafte Transparenz. Um

auch hier noch an Effizienz zu gewinnen, wurden in den letzten Jahren viele Abläufe automatisiert. So nutzt inzwischen eine stetig wachsende Zahl der Partner die Möglichkeit, Sammelrechnungen elektronisch an das ZKRD-Netzwerk zu übermitteln. Auch das Abrechnungswesen mit den gesetzlichen Krankenkassen wurde letztes Jahr erfolgreich auf den Online-Betrieb umgestellt.

### Kooperation und Partner

Die Suche nach einem geeigneten nicht verwandten Spender für die Transplantation von Blutstammzellen ist ein schwieriger Prozess, an dem

viele eigenständige Organisationen beteiligt sind, die über das ZKRD kooperieren und teilweise schon erwähnt wurden. Sie sollen nun noch einzeln kurz vorgestellt werden.

### Spenderdateien

Die Spenderdateien werben, registrieren und typisieren freiwillige Blutstammzellspender und leiten die für die Suche relevanten Daten der Spender an das ZKRD weiter. Sie sind mit dieser wichtigen Aufgabe in den Medien naturgemäß prominent vertreten und damit in der öffentlichen Wahrnehmung viel präsenter als das ZKRD. Die Spenderdateien führen im Auftrag des ZKRD weitergehende Untersuchungen an Spendern durch, die für einen bestimmten Patienten von Interesse sind. Sie halten über Jahre und Jahrzehnte Kontakt zu den bei ihnen registrierten Spendern und betreuen vor allem auch die ausgewählten Spender auf dem Weg zur Spende von Knochenmark oder peripheren Blutstammzellen und danach. Das enorme quantitative Wachstum des Datenbestandes des ZKRD ist das Verdienst der Spenderdateien, die damit die Grundlage für die Arbeit des ZKRD und die Leistungsfähigkeit des gesamten deutschen Systems der Blutstammzellspende schaffen.

## Diagnosen deutscher Patienten nach Häufigkeit

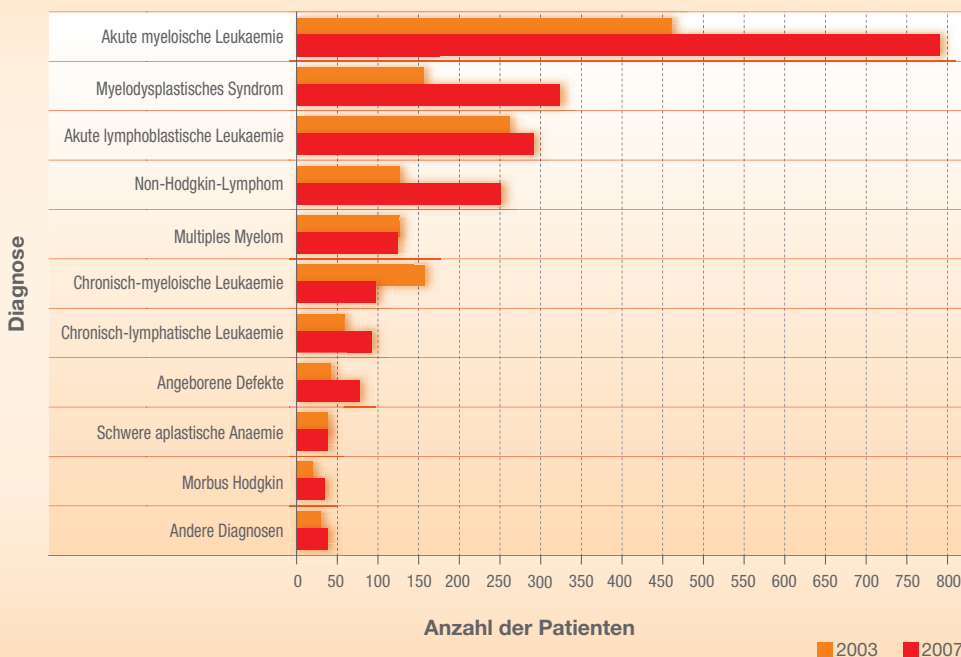


Abbildung 4

Bösartige Bluterkrankungen (Leukämien, Lymphome und Myelome) stellen die Hauptindikation für die Blutstammzelltransplantation dar.





Quelle: IKT Ulm

### Sucheinheiten

In Deutschland wird die Suche nach einem nicht verwandten Spender primär von so genannten Sucheinheiten verantwortlich betreut, die im Auftrag der Transplantationseinheiten aktiv werden. Sie sind meist an einer Universität, einer Blutbank oder einem Institut für Transfusionsmedizin angesiedelt oder werden von einer Spenderdatei als eigenständige Funktionseinheit betrieben. Sie halten regelmäßig Kontakt mit den Ärzten der von ihnen betreuten Patienten und arbeiten für die zur Spenderauswahl führenden Untersuchungen eng mit einem Gewebetypisierungslabor zusammen. Sie entscheiden über die Auswahl der Spender in Abstimmung mit der jeweils zuständigen Transplantationseinheit. Die Sucheinheiten sind auf der Patientenseite die unmittelbaren Partner des ZKRD.

### Klinische Einheiten

Die Blutstammzellen werden in Aphereseeinheiten (für periphere Blutstammzellen) oder Entnahmezentren (für Knochenmark) gewonnen und den Patienten dann in den Transplantationseinheiten verabreicht. Diese klinischen Einheiten arbeiten im Prozess der eigentlichen Transplantation teils direkt, teils über das ZKRD und/oder die zuständigen Spenderdateien und Sucheinheiten zusammen.

### Das ZKRD, die Organisationszentrale

Das ZKRD ist in Deutschland die zentrale Anlaufstelle für die Suche nach Blutstammzell Spendern, die insbesondere alle Anfragen für Patienten aus dem In- und Ausland entgegennimmt. Als gemeinsamer Ansprechpartner für alle am Prozess beteiligten Partner (Transplantations-

einheit, Sucheinheiten und Spenderdateien) vereinfacht es die komplexen Prozesse, was auch eine weitgehende Standardisierung und Automatisierung der Vorgänge erlaubt. Dies bringt klare Vorteile für alle Beteiligten, ganz besonders, wenn Spender oder Patient im Ausland sind und damit internationale Kooperationspartner involviert sind. Um hier eine barrierefreie Kommunikation zu gewährleisten, sprechen alle zuständigen Mitarbeiter im ZKRD nicht nur fließend Englisch, sondern oft auch weitere Fremdsprachen.

### Internationale Partner

In vielen Ländern gibt es Organisationsstrukturen, die dem deutschen System ähneln und entsprechend auch ein zentrales „Register“ haben, das als Mittler für Anfragen ins oder aus dem Ausland fungiert. Wo immer dies möglich ist, koope-



rieren dann deutsche Stellen über das ZKRD mit den Registern des jeweiligen Landes bzw. mit den betroffenen Stellen im Ausland. Wie sehr solche vertrauten Kanäle die Arbeit aller erleichtern, merkt man am deutlichsten bei der Kooperation mit Ländern, in denen man es mangels nationaler Strukturen unmittelbar mit den jeweiligen lokalen Zentren zu tun hat. Die Stolperschwellen reichen von Sprachproblemen über die Erreichbarkeit bis hin zu so seltenen Kontakten, dass eine Vertrautheit mit der Organisation und den dort zuständigen Personen nie erreicht werden kann. Auf der anderen Seite ermöglicht die routinemäßige Abwicklung über nationale Zentralregister moderne Informations- und Kommunikationstechnik

effizient zum Nutzen der Patienten einzusetzen. Das spielt in der Suche nach Blutstammzellspendern eine zentrale Rolle.

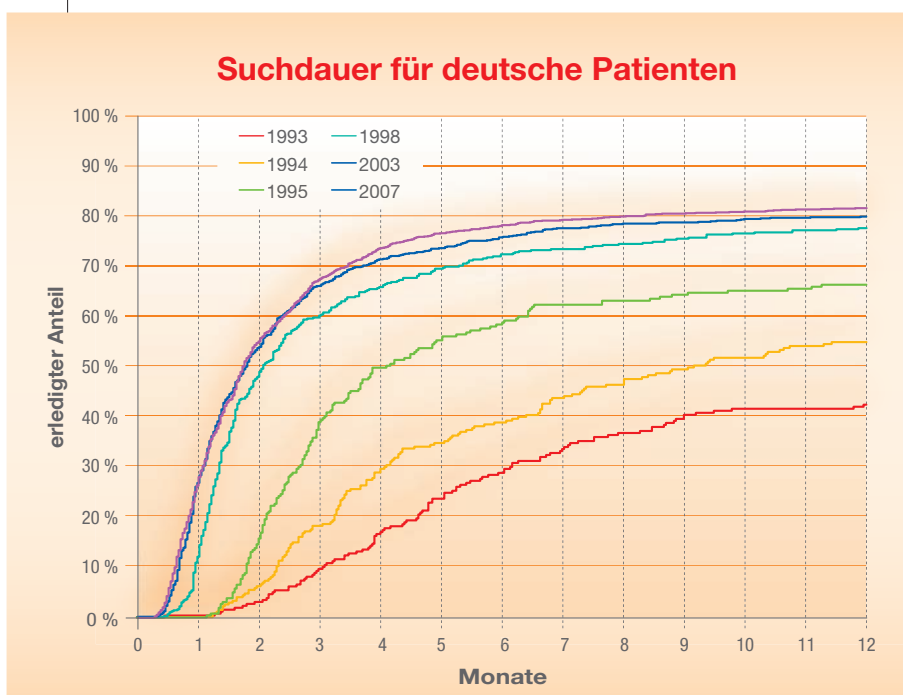
### Informationstechnik

Nicht nur das Heraussuchen von passenden Spendern aus einer Datenbank von über 3 Millionen Spendern, sondern auch die Abwicklung und Dokumentation aller Vorgänge, die letztlich zur Transplantation führen, wären quantitativ wie qualitativ ohne Computerunterstützung vollkommen unvorstellbar. So hat schon seit den Anfängen des Ulmer Registers die Entwicklung leistungsfähiger Software eine besonders wichtige Rolle gespielt und die internationale

Reputation des ZKRD mitbegründet, noch bevor das Register auch rein zahlenmäßig bedeutend wurde. Heute betreibt das ZKRD eine komplexe Datenbank, die mit den Computersystemen der nationalen und internationalen Partner eng vernetzt ist.

### Das deutsche GerMIS-Netzwerk

Mit der Unterstützung der Deutschen Telekom und der Deutschen José Carreras Leukämie Stiftung e.V. hat das ZKRD in der zweiten Hälfte der neunziger Jahre ein Netzwerk mit den deutschen Spenderdateien und Sucheinheiten entwickelt und aufgebaut. Sein Name GerMIS (German Marrow Donor Information System) ist nicht nur dem Namen nach ein Analogon zum weiter unten beschriebenen internationalen Netzwerk, sondern es wurden daraus auch viele technologische Konzepte übernommen und weiterentwickelt. Lokale Datenbanken in Spenderdateien und Sucheinheiten tauschen darin Daten (von Patienten und Spendern, Laboraufträgen und -ergebnissen etc.) vollautomatisch über verschlüsselte E-Mails aus. Eine Sucheinheit kann die Daten eines Patienten in einer Maske er-



**Abbildung 5**

Für fast ein Drittel der Patienten kann schon im ersten Monat ein geeigneter Spender identifiziert werden.



fassen und per Mausklick an das ZKRD übermitteln. Wenig später sieht sie eine Liste passender deutscher Spender und eine Übersicht über die Spendersituation weltweit (Bone Marrow Donors Worldwide) auf ihrem Bildschirm. Danach folgen zügig aktuellste Spenderlisten aus den mit dem ZKRD verlinkten internationalen Registern. Die Anforderung weiterer Laboruntersuchungen oder von finalen Spenderblutproben sind dann nur noch ein Mausklick und die Antworten kommen auf gleichem Wege papierlos. Diese nahtlose Prozessoptimierung ist der Hauptgrund, dass das ZKRD den Kostenträgern seit mehr als eineinhalb Jahrzehnten steigende Dienstleistungsqualität zu sinkenden Preisen bieten kann.

### Das internationale EMDIS-Netzwerk

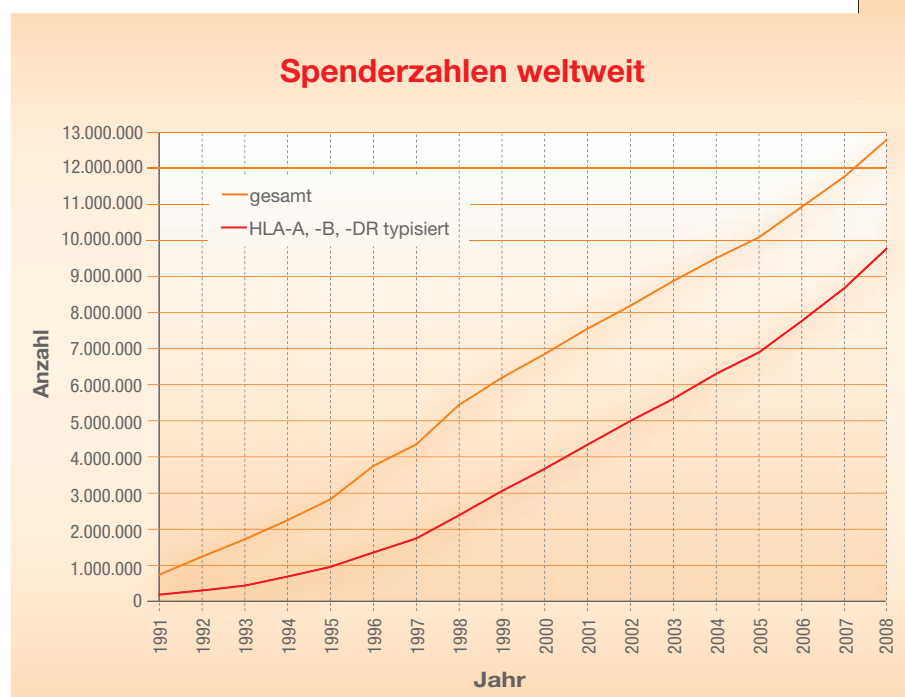
EMDIS (European Marrow Donor Information System) ist internationales Gegenstück, technischer Vorläufer und funktioneller Rahmen für GerMIS. Die Entwicklung von EMDIS begann 1992 als Gemeinschaftsinitiative des ZKRD und der Register in Frankreich (France Greffe de Moelle) und Großbritannien (Anthony Nolan

Trust). Zunächst wurde EMDIS für gut drei Jahre von der Europäischen Union im 3. Forschungsrahmenprogramm („Advanced Informatics in Medicine“) gefördert. Ehrgeiziges Projektziel war es, mit der damals noch sehr rudimentären Infrastruktur der Datennetze ein virtuelles europäisches Spenderregister aufzubauen. Jedes Register sollte zunächst für seine Patienten internationale Spenderlisten genauso aktuell und einfach und beinahe so schnell erhalten können wie aus seiner lokalen Datenbank. Zudem sollten alle weiteren Prozesse der Anforderung von Leistungen und Übermittlung von Resultaten elektronisch zwischen den Rechnersystemen abgewickelt werden. Dieses Ziel hat EMDIS weitgehend erreicht, wenn auch die praktische

Einführung einige Jahre länger dauerte als erwartet, vor allem weil fast überall die nationale Infrastruktur mit- und nachreifen musste. In Deutschland konnte EMDIS erst seine Stärken ausspielen, als GerMIS flächendeckend implementiert war. Seit Ende des letzten Jahrzehnts hat EMDIS seinen Siegeszug angetreten und auch vom Boom des Internets technologisch wie auch hinsichtlich der Kooperationsbereitschaft der Register profitiert. EMDIS verbindet inzwischen über 20 bedeutende Register – nicht nur in Europa, sondern auch in Asien, Amerika und Australien. Damit sind rund 85 % aller international verfügbaren Spender über EMDIS erreichbar, und rund zwei Drittel aller Patienten, für die weltweit eine Blutstammzelltransplantation in Fra-

Abbildung 6

Deutschland stellt mehr als ein Viertel der weltweit registrierten 12 Millionen Spender







ge kommt, profitieren von der Suche über EMDIS.

### Die zentrale Datenbank

Die Datenbank des ZKRD umfasst nicht nur die Daten aller verfügbaren deutschen Spender und der nationalen und internationalen Patienten, die dringend einen Spender benötigen, sondern bildet alle bei der Suche anfallenden Vorgänge in ihrer zeitlichen Entwicklung detailliert ab. Auf dieser Datenbank operieren eine Vielzahl von Programmen, die teils interaktiv benutzt werden, teils vollautomatisch im Hintergrund ablaufen. Der komplizierteste Teil einer solchen Registersoftware ist das sogenannte Matching-Programm, das für einzelne Patienten potentiell passende Spender auswählt und nach ihrer Eignung klassifiziert und sortiert. Hier hat das ZKRD mit OptiMatch® ein System entwickelt, das an Leistungsfähigkeit und Flexibilität allen anderen weltweit verfügbaren Programmen deutlich voraus ist.

### OptiMatch® – Spenderlisten vom Feinsten

Programme zur Auswahl passender Spender waren immer schon das Herzstück der EDV eines Spenderregisters. Sie sind gleichzeitig ihr hinsichtlich der benötigten Algorithmen kompliziertester und hinsichtlich der Rechenleistung aufwändigster Teil. Hauptgrund dafür ist die Nomenklatur der Gewebetypen (HLA-Merkmale), deren Komplexität in den letzten zehn Jahren geradezu dramatisch zugenommen hat.

Vor zwei Jahrzehnten genügte es mit den Fallstricken der serologischen HLA-Nomenklatur zurechtzukommen. So musste ein Programm wissen, dass ein Spender mit den Merkmalsangaben HLA A9,10; B12,21; DR5,6 durchaus ein „heißer Kandidat“ für einen Patienten mit HLA A23,25; B44,49; DR11,13 sein kann, nur dass die Angaben für den Spender deutlich

ungenauer sind und sich seine Übereinstimmung bei weiteren Untersuchungen möglicherweise nicht bestätigen wird.

Inzwischen ist die Situation sehr viel komplizierter geworden. Die HLA-Merkmale werden heute fast ausschließlich mit DNA-basierten Methoden bestimmt. Die Zahl der an den einzelnen Genorten bekannten Merkmale (Allele) hat sich von rund Hundert auf einige Tausend erhöht. Diese werden von vielen kostengünstigen Labormethoden aber nicht eindeutig (sog. hohe Auflösung) erkannt. Vielmehr bekommt man meist unscharfe Typisierungsergebnisse (sog. niedrige oder mittlere Auflösung). Die für solche unscharfen Typisierungsergebnisse in der Praxis verwendete Nomenklatur der sog. „Multiple-Allele-Codes“ umfasst schon eine halbe Million Einträge. Parallel dazu hat der wissenschaftliche Fortschritt gezeigt, dass neben den für die Blutstammzelltransplantation

Donor n	M/P	Age	G	BGr	CMV	Match 10/10	9/10	pA	A or A*	pB	B or B*	pC	C or C*	pDR	DR or DRB1	pDO	DO or DOB1	DRB3/45	DPB1
<b>10/10 (potential) antigen matches</b>																			
DE	XYZ	3608143	AV			AAAAP	100	01CP2T	100	35CGAH	100	04KBG	100	070101	94	3*02XX			
1		40	F			94 - 6	*	03CMPY	*	570101	*	0602	*	12CVT		4*01XX			
DE	XYZ	1176041	AV			PAPAP	99	01XX	100	3503	94			100	07BRCC	95			
2		52	F			89 - 11	*	03XX	*	5701				*	12XX				
DE	XYZ	2103679	AV			PAPAP	99	01XX	100	35BMD	94			100	07FF	95	3*02AJFN		
3		55	F			89 - 11	*	03KUD	*	57AG				*	12CVT		4*01XX		
DE	XYZ	1450919	AV			PPPAP	96	1s	68	57s	99	4s		100	07XX	99	03XX		
4		41	F	AN		67 - 28		3s		35s				*	12XX	*			
DE	XYZ	2061800	AV			PPPAP	97	01XX	68	35XX	95			100	07XX	94			
5		41	F			61 - 33	*	03XX	*	57XX				*	12XX				
DE	XYZ	1979658	AV			PPPAP	97	01XX	68	35XX	95			100	07FF	94	3*02AJFN		
6		45	F			61 - 33	*	03XX	*	57XX				*	12AJVG		4*01XX		
DE	XYZ	1726903	AV			ALAAA	100	0101	0	3501	100	0401	100	0701	100	0301	3*02XX		
7		33	M	AP	N 2008-05	0 - 100	*	0301	*	5701	*	0602	*	1201	*	0303	4*0103N		
<b>9/10 (potential) antigen matches</b>																			
DE	XYZ	179877	AV			PPAPM	98	1s	42	57s	100	4s		19	5s	0	2s		
8		61	M			0 - 13		3s		35s				6s	7s		3s		
DE	XYZ	266570	AV			ALAAH	100	0101	0	3501	100	0401	100	0701	100	0202			
9		45	M			0 - 0	*	0301	*	5701	*	0602	*	1201	*	0301			

Abbildung 7

OptiMatch® zeigt die Wahrscheinlichkeit, dass ein Spender keine (gelber Pfeil) oder nur eine Merkmalsdifferenz aufweist (roter Pfeil) wie auch die Wahrscheinlichkeit der Übereinstimmung an jedem einzelnen Genort (grüne Pfeile).



wichtigen „klassischen“ Genorten HLA-A, -B und -DRB1 auch weitere HLA-Genorte (vor allem HLA-C und HLA-DQB1) für die Spenderauswahl relevant sein können, für die in der Datenbank oft keine Informationen vorliegen. Zusätzlich zu diesen unvollständigen und/oder mehrdeutigen Typisierungsergebnissen ist es das gemischte Vorliegen von alten, serologisch bestimmten und neuen, DNA-basierten Gewebetypen, das den Vergleich von Patienten- und Spenderdaten insgesamt so unglaublich schwierig macht.

Da alle HLA-Genorte eng benachbart auf dem Chromosom 6 liegen, werden sie gemeinsam vererbt. Die so zusammenhängenden und gemeinsam weitergegebenen Merkmalsausprägungen (Allele) einiger Genorte heißen Haplotypen. Die Häufigkeit (Frequenz), mit der solche

Haplotypen in einer Bevölkerung vorkommen, lässt sich aus großen Datenbeständen von Gewebetypen, wie etwa in einem Spenderregister, mit aufwändigen mathematischen Verfahren schätzen. Die Kenntnis dieser Frequenzen lässt sich in vielen Bereichen, besonders aber in der Spendersuche, nutzbringend anwenden. Die Haplotypfrequenzen spiegeln letztlich Merkmalskopplungen auf verschiedenen Genorten wider, durch die man mit gewisser Wahrscheinlichkeit Rückschlüsse auf ungenaue oder fehlende Angaben ziehen kann. Mit aufwändigen Berechnungen kann man nämlich bei mehrdeutigen Typisierungsergebnissen die Wahrscheinlichkeit der diversen Varianten und damit die praktisch verbleibende Unsicherheit bestimmen. Das sind letztlich die Prinzipien, die dem Spenderauswahlprogramm OptiMatch® zugrunde liegen.

OptiMatch® basiert auf Haplotypfrequenzen für die 5 Genorte HLA-A, -B, -C, -DRB1 und -DQB1. Es analysiert für alle Spender alle Gewebetypen, die mit den vorliegenden Angaben zu vereinbaren sind, und errechnet aus den Haplotypfrequenzen deren Wahrscheinlichkeit in der deutschen Bevölkerung. Damit kann OptiMatch® für jeden deutschen Spender sagen, mit welcher Wahrscheinlichkeit alle 10, 9 von 10 oder auch weniger Allele mit denen des Patienten übereinstimmen werden. Zudem kann OptiMatch® auch bestimmen, welcher der Genorte mit welcher Wahrscheinlichkeit eine Differenz aufweisen wird. Die Vorhersagen von OptiMatch® wurden an vielen Tausenden von Spenderuntersuchungen mit ausgezeichneten Resultaten validiert.

Die zusätzlichen Angaben von OptiMatch® wären auch mit großem Aufwand nicht von Hand oder mit weniger spezifischen Computerprogrammen zu ermitteln. Sie erlauben in vielen Fällen die gezielte Auswahl der besten Spenderkandidaten in nie dagewesener Präzision. So werden unter vielen potentiell passenden Spendern diejenigen bevorzugt angezeigt, bei denen die vorhandenen Mehrdeutigkeiten den geringsten Informationsverlust bedeuten und die sich folglich mit höchster Wahrscheinlichkeit als tatsächlich iden-



tisch herausstellen werden. Bei Patienten mit sehr ungewöhnlichen HLA-Mustern gibt es immer wieder zahlreiche, scheinbar passende Spenderkandidaten. OptiMatch® entlarvt diese oft als falsche Hoffnungen mit wahrscheinlich mehreren versteckten HLA-Differenzen und bevorzugt dann beispielsweise Spender mit einzelnen bekannten HLA-Differenzen, bei denen nur ein geringes Risiko für weitere Unterschiede besteht.

OptiMatch® ist derzeit das einzige Spenderauswahlprogramm weltweit, das nicht nur 5 Genorte berücksichtigt, sondern auch deren Merkmalsfrequenzen für Voraussagen über die Spendereignung verwendet. Durch sehr viele vom Anwender beeinflussbare Steuerparameter lässt sich OptiMatch® auf die Bedürfnisse einzelner Patienten individuell zuschneiden. Es ist ein Meilenstein hin zu einem Expertensystem, das mit modernen Verfahren der Biostatistik und Populationsgenetik die Fachleute bei schwierigen Entscheidungen während der Suche und Auswahl von Blutstammzellspendern effizient unterstützt, den Patienten wertvolle Zeit spart und gleichzeitig die Wirtschaftlichkeit des Verfahrens erhöht.

### **Qualität und gesetzliche Rahmenbedingungen**

Schon in seinen frühen Jahren hat das ZKRD begonnen, Qualität zu messen und zu sichern und auf dieser Basis Qualität und Leistungsfähigkeit kontinuierlich zu verbessern. Das betrifft gleichermaßen seine internen Vorgänge wie auch – so weit wie möglich – das gesamte deutsche System der Blutstammzellspende. Ein gutes Beispiel dafür ist etwa, dass der Umlageschlüssel, nach dem das ZKRD quartalsweise im Auftrag der Krankenkassen Gelder („Dateibetriebspauschale“) an die Spenderdateien verteilt, seit der Einführung 1994 vom ZKRD kontinuierlich aktuell gemessene Qualitätsparameter enthält, die immer weiter verfeinert wurden.

### **Zertifizierung nach DIN EN ISO 9001:2000**

Schon bald wurde eine umfangreiche Dokumentation der Arbeitsvorgänge erstellt und weiterentwickelt und komplementär dazu ein System regelmäßiger Auswertungen im medizinischen und wirtschaftlichen Bereich etabliert. Insofern war es im Jahre 2004 kein unrealistisches Ziel, binnen weniger als Jahresfrist dieses noch formlose Qualitätsmanagement in eine Form zu bringen, die nach DIN EN ISO 9001:2000 zertifiziert werden kann-

te. Das Ganze war trotzdem ein hartes Stück Arbeit, von dem alle Abteilungen und das ZKRD insgesamt viel profitiert haben. Seither hat man sich im ZKRD an die jährlichen kleineren und größeren Auditierungen gewöhnt. Alle Mitarbeiter stehen hinter dem QM-System und legen inzwischen selbst großen Wert auf seine regelmäßige Pflege, die sie mit erledigen und verantworten. Der praktische Nutzen ist allen so bewusst, dass man manche bürokratische Details lächelnd hinnimmt.

### **Deutsche Standards**

Im Jahre 2003 wurde vom ZKRD eine Arbeitsgruppe ins Leben gerufen, die zusammen mit repräsentativen Vertretern der Kooperationspartner des ZKRD und der einschlägigen Fachgesellschaften „Deutsche Standards für die nicht verwandte Blutstammzellspende“ erarbeitet hat. Mit diesen Standards, die inzwischen in der fünften, jährlich aktualisierten Version vorliegen, wird ein hohes Maß an Qualität und Sicherheit sowie eine einheitliche Vorgehensweise von der Spendergewinnung bis zum Transport des Stammzellpräparates sichergestellt. Dies ist nicht nur gleichermaßen im Interesse aller Spender und Patienten, sondern schafft vor allem eine höhere Sicherheit und Transparenz für alle beteiligten Organisationen im In- und Ausland.



### **WMDA und Akkreditierung**

Bei mehr als 40 % aller nicht verwandten Transplantationen weltweit kommen Spender und Empfänger aus verschiedenen Ländern – mit weiter steigender Tendenz. Um diese internationalen Transplantationen zu erleichtern, wurde 1988 die World Marrow Donor Association (WMDA) ins Leben gerufen. Ihr Ziel ist es, eine weltweite Harmonisierung von Standards auf hohem Niveau zu erreichen, damit der aufwändige Prozess der Suche und Spende für die Patienten effizient und für die Spender sicher abläuft. In den zahlreichen internationalen Arbeitsgruppen sind auch viele Vertreter des ZKRD wie auch seiner nationalen Partner aktiv. Als ein wichtiges Instrument hat die

WMDA eigene, weltweite Standards erarbeitet und ein Akkreditierungsverfahren für nationale Spenderregister etabliert. Die Deutschen Standards orientieren sich in allen wesentlichen Punkten an den Standards der WMDA und waren zusammen mit dem umfassenden Qualitätsmanagement des ZKRD die Grundlage für die Akkreditierung, die das ZKRD im Jahre 2007 von der WMDA erhielt.

### **Gesetzliche Rahmenbedingungen**

Die Gesetze, die für den Bereich der Spende und Transplantation von Blutstammzellen anzuwenden sind, werden ständig weiterentwickelt. Das wichtigste aktuelle Beispiel ist die

EU-Gewebe-Richtlinie, die durch das Gewebegesetz vor zwei Jahren in deutsches Recht übergeführt wurde. Zwar werden bei der Erarbeitung dieser Gesetze in der Regel viele Fachleute (auch vom ZKRD) gehört, doch bei aller Einstimmigkeit und Hartnäckigkeit werden ihre Einwände und konstruktiven Vorschläge letztlich zu wenig berücksichtigt. In jedem Fall unterstützt das ZKRD seine Kooperationspartner beim Umgang mit neuen Gesetzen und Richtlinien. Das geschieht unter anderem durch Information über die oft sehr heterogene regionale Praxis bei deren Umsetzung oder durch die Vermittlung von Kontakten zu den zuständigen Behörden. Auch auf internationaler Ebene machen die zunehmenden, meist wenig koordinierten nationalen Regelungen allen gemeinsam Sorgen. Die Gefahr wächst, dass zwei Länder sich widersprechende nationale Regelungen treffen werden, die es nahezu unmöglich machen, einen Patienten aus dem einen Land mit einem Spender aus dem anderen zu transplantieren. Auf der praktischen Ebene sind wir mit den Einfuhrvorschriften des Gewebegesetzes diesem Zustand schon gefährlich nahe gekommen. Dies wird für die fachpolitische Arbeit des ZKRD auf absehbare Zeit ein Dauerthema bleiben.





## Unterstützung der klinischen Forschung

Das Deutsche Register für Stammzelltransplantationen (DRST) wurde 1998 von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT) zusammen mit den Trägern in Essen und Ulm gegründet. Es dokumentiert die in Deutschland durchgeführten autologen und allogenen Transplantationen von Blutstammzellen aus Knochenmark, peripheren Blutstammzellen und Nabelschnurblut. Dadurch wird einerseits die klinische Forschung in Deutschland gefördert und andererseits zur Qualitätssicherung in diesem Bereich beigetragen. Seit seiner Gründung betreibt das ZKRD die Datenzentrale des DRST und unterstützt das DRST mit seiner Infrastruktur und seiner

technischen Kompetenz. Das DRST arbeitet mit über 100 deutschen Transplantationseinheiten praktisch flächendeckend zusammen und ermöglicht mit seinem Jahresbericht einen gesundheitspolitisch interessanten Überblick über die wesentlichen Entwicklungen in diesem Bereich in Deutschland. Das DRST leistet seine Arbeit in enger Abstimmung mit der European Group of Blood and Marrow Transplantation (EBMT), der es die erhobenen deutschen Daten unmittelbar zur Verfügung stellt. Die EBMT ist eine medizinisch-wissenschaftliche Fachgesellschaft mit europäischem Schwerpunkt, die entsprechende Dokumentationen europaweit erstellt und mit ihren Arbeitsgruppen die Durchführung großräumiger Studien im Bereich der Blutstammzelltransplantation ermöglicht bzw. unterstützt.

## Ziele und Visionen

„Schneller zum besten Spender weltweit“, das ist und bleibt das erklärte Ziel des ZKRD. Dabei sieht das ZKRD diesen Slogan sehr umfassend: Es betrachtet seine Arbeit als Teil des gesamten Behandlungsprozesses des Patienten von der Indikationsstellung über die Spendersuche bis hin zur Transplantation und deren nachhaltigem Erfolg. Dabei berücksichtigt das ZKRD alle Quellen von Blutstammzellen – Knochenmark, peripheres Blut wie auch Nabelschnurblut – da diese fast immer abzuwägende Alternativen sind, von denen die für den Patienten aussichtsreichste zu wählen ist. Es stellt bei der Spendersuche alle finalen Qualitätsparameter nebeneinander: die Erfolgsrate der Suchen, die Dauer des Suchprozesses bis zur Spenderidentifikation und Transplantation wie auch das Maß der Übereinstimmung der Gewebetypen von Spender und Patient, das letztlich erreicht werden konnte. Und bei aller Konzentration auf die Versorgung deutscher Patienten tut das ZKRD gleichzeitig alles, um den großen deutschen Spenderpool und seine eigene Expertise auch möglichst gut in den Dienst internationaler Patienten zu stellen.

Sieht man in internationalen Statistiken die deutschen Daten – Zahl der Spender und Transplantationen oder



Quelle: IKT Ulm





### Spenderperspektive

1. Als freiwillige Spender kommen alle gesunden volljährigen Personen in Frage. Da registrierte Spender mit dem Erreichen des 61. Lebensjahres automatisch aus dem Register gestrichen werden, werden neue Spender oftmals nur bis zum 55. Lebensjahr registriert, damit sie noch möglichst lange für eine Spendersuche zur Verfügung stehen.
2. Um sich registrieren zu lassen, muss sich der Spender an eine der Spenderdateien wenden. Die Adresse der nächstliegenden Datei kann der ZKRD-Homepage unter [www.zkrd.de](http://www.zkrd.de) entnommen werden. Oftmals ist die Registrierung auch bei einem Blutspendedienst in der Nähe möglich oder aber auch im Rahmen einer großen Aktion, die in der Presse angekündigt wird.
3. Die Datei sendet dem Spender eine Einverständniserklärung zu, die unterschrieben werden muss. Mit dem beigefügten Blutentnahmeset kann dann beim Hausarzt das Blut für die Registrierung entnommen werden.
4. Die Unterlagen werden an die Datei zurückgesandt. Im Labor werden mindestens die HLA-Merkmale der Genorte A und B bestimmt. Häufig führen Spenderdateien auch weitere Typisierungen durch und ermitteln noch HLA-Merkmale der Genorte DRB1 sowie C und DQB1.
5. Der Spender erhält eine Bestätigung der Registrierung und eine Spendernummer.
6. Die Daten des Spenders werden anonym beim ZKRD gespeichert.
7. Sollten die HLA-Merkmale des Spenders mit einem Patienten übereinstimmen, informiert das ZKRD die entsprechende Datei, die wiederum den Spender kontaktiert und alle weiteren Schritte in die Wege leitet. In einem Gespräch wird dann der Spender über den genauen Ablauf der Spende informiert. Es folgt eine ausführliche ärztliche Untersuchung um sicherzustellen, dass der Spender auch wirklich gesund ist. Erst wenn der Spender seine Bereitschaft zur Spende noch einmal bestätigt hat und alle Ergebnisse zufriedenstellend sind, steht einer Spende nichts mehr im Wege.

### Patientenperspektive

1. Der behandelnde Arzt gibt einen Auftrag an die Sucheinheit.
2. Die Sucheinheit erteilt einen Auftrag zur Spendersuche an das ZKRD.
3. Das ZKRD erstellt Listen mit nationalen und internationalen potentiell identischen Spendern und sendet das Ergebnis an die Sucheinheit zurück.
4. Je nach Dringlichkeit und Chance der Übereinstimmung fordert die Sucheinheit weitergehende Spezialtestungen an (z. B. Tests mit molekulargenetischen Methoden).
5. Das ZKRD leitet nach Prüfung den Auftrag an die entsprechende Spenderdatei weiter, die dann die Spender kontaktiert und die Spezialtestungen durchführt. Die Ergebnisse werden über das ZKRD an die Sucheinheit gemeldet.
6. Bei Übereinstimmungen fordert die Sucheinheit Blutproben für das abschließende Confirmatory Typing (CT) über das ZKRD an.
7. Das ZKRD prüft und leitet den Auftrag an die Spenderdatei weiter.
8. Die Spenderdatei übernimmt die Organisation der Entnahme der CT-Blutprobe und versendet sie an das Labor der Sucheinheit.
9. Die Sucheinheit wählt anhand der CT-Ergebnisse und der Auswahlkriterien der Transplantationseinheit den Spender aus. Sie übermittelt die Befunde, die wiederum vom ZKRD überprüft werden. Dann wird über das ZKRD der Spender für die Blutstammzellentnahme bei der Datei reserviert. Der passende Spender ist gefunden.
10. Die Sucheinheit beendet die Suche nach weiteren Spendern und storniert offene Aufträge.



Dauer und Erfolgsrate der Suchen – so ist das deutsche System immer ganz vorne dabei. Für fast die Hälfte der deutschen Patienten kann innerhalb von sechs Wochen ein geeigneter Spender gefunden werden und für ein weiteres Fünftel innerhalb der ersten drei Monate. Insgesamt liegt die Erfolgsrate über 80 %, und mehr als zwei Drittel der gefundenen Spender haben keine relevante Differenz bei den für die Transplantation wichtigsten Merkmalen. Rund 80 % der Patienten, für die ein Spender identifiziert wird, werden dann tatsächlich transplantiert. Kein Wunder, dass insgesamt betrachtet das deutsche System der Spende und Transplantation von Blutstammzellen als das leistungsfähigste weltweit gilt.

Wo sind also mittelfristig Handlungsfelder, bei denen wir in Deutschland noch mit realistischem Aufwand etwas erreichen können und welchen Beitrag kann das ZKRD dazu leisten? Dass es Handlungsfelder zuhauf gibt, soll kurz anhand von zwei Patientengruppen erläutert werden:

Die Verbesserung der Versorgung von Patienten mit seltenen Gewebetypen ist ein schwieriges Problem. OptiMatch® (*siehe Seite 36*) hilft diesen Patienten, den besten verfügbaren Spender zu finden, der aber oft immer noch nicht gut genug

ist. Sofern solche Patienten aus Minderheiten insbesondere mit Migrationshintergrund kommen, wäre die Werbung neuer Spender in diesen Gruppen oder die Unterstützung (des Aufbaus) von Spenderregistern in den Ursprungspopulationen eine Möglichkeit. Beides ist ein steiniger Weg. Aussichtsreicher ist heutzutage die Transplantation von Nabelschnurblut, das selbst bei deutlich größeren Unterschieden im Gewebetyp erfolgreich transplantiert werden kann als Stammzellen erwachsener Spender. Der Bereich Nabelschnurblut wird zwar vom ZKRD schon seit über 10 Jahren abgedeckt, jedoch bekommen Ausbau und Modernisierung der Infrastruktur hierfür jetzt hohe Priorität. Ein wichtiges Element darin wird eine für Nabelschnurblut im Detail angepasste Version von OptiMatch® sein. Damit soll der zunehmende Einsatz von Nabelschnurblut bei der Blutstammzelltransplantation weltweit sowie der beschleunigte Ausbau eines Systems von Nabelschnurblutbanken hier zu Lande adäquat unterstützt werden.

Die Optimierung der Versorgung von Patienten mit häufigen Gewebetypen erscheint auf den ersten Blick zwar weder möglich noch nötig, doch liegt selbst hier ein enormes Fortschrittspotential. Solche Patienten haben oft hunderte oder gar tausende Spender mit identischem

Gewebetyp. In der aktuellen Forschung gibt es zahlreiche Ansätze zur Identifikation weiterer genetischer Marker, deren Berücksichtigung bei der Spenderauswahl die Chancen des Patienten positiv beeinflussen könnten. Solche Marker könnten schon bald in den finalen Auswahlprozess einbezogen oder gar vorab bei den Spendern bestimmt und schon bei der Durchforstung der Datenbank berücksichtigt werden. Hierfür ist eine kontinuierliche Beobachtung des medizinischen Fortschritts und im rechten Moment eine mit den Kooperationspartnern auf Spender- und Patientenseite eng abgestimmte Weiterentwicklung erforderlich.

An Aufgaben und Ideen mangelt es jedenfalls auch nach zwei Jahrzehnten nationaler und internationaler Spendersuche in Ulm noch nicht. Die größte Herausforderung wird uns aber unverändert erhalten bleiben: Wie kann das ZKRD trotz der für die Routineversorgung knapp budgetierten Geldmittel die dringend nötige Forschung und Entwicklung leisten? Hoffentlich bleibt uns hier das Sprichwort treu: Not macht erfinderisch und Glück hat auf die Dauer nur der Tüchtige.