

# Rolle der Transfusionsmedizinischen Institute in Deutschland in der Transplantationsmedizin

22

Ausgabe 15  
2010

hämotherapie

## Prof. Dr. med. Christian Seidl

Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Frankfurt

## PD Dr. med. Joannis Mytilineos

Institut für klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik (IKT), Ulm

## Dr. Dr. Carlheinz Müller

Zentrales Knochenmarkspenderregister Deutschland (ZKRD), Ulm

DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg - Hessen gemeinnützige GmbH

## Zusammenfassung

Transfusionsmedizinische Einrichtungen nehmen seit vielen Jahren eine zentrale Rolle in der Transplantationsmedizin ein. In einer Vielzahl insbesondere universitätsnaher transfusionsmedizinischer Einrichtungen sind immungenetische Abteilungen etabliert, die modernste Techniken zur molekulargenetischen Feinstrukturanalyse von Gewebeerkmale, der Diagnostik von transplantationsrelevanten Gewebe-Antikörpern einschließlich der serologischen Verträglichkeitstestung (Crossmatch) vorhalten.

Transfusionsmedizinische Einrichtungen sind in die Suche nach kompatiblen Stammzell- und Knochenmarkspendern sowie in die regionale und überregionale Vermittlung von postmortalen Organspendern durch Eurotransplant (ET) und die Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO) eingebunden. Viele Einrichtungen haben zudem Stammzell- und Knochenmarkspenderdateien aufgebaut, die einen nicht unerheblichen Anteil der in Deutschland beim Zentralen Knochenmarkspenderregister (ZKRD) gemeldeten Spender darstellen.

## Summary

Transfusion medicine plays an important role in transplantation medicine. Several university related transfusion services contain immunogenetic departments, which perform DNA based structural analysis of HLA-Antigens and serological compatibility testing including highly sophisticated testing for transplant relevant antibodies. Immunogenetic diagnostic is an important prerequisite for the success in stem cell and bone marrow transplantation as well as solid organ transplantations.

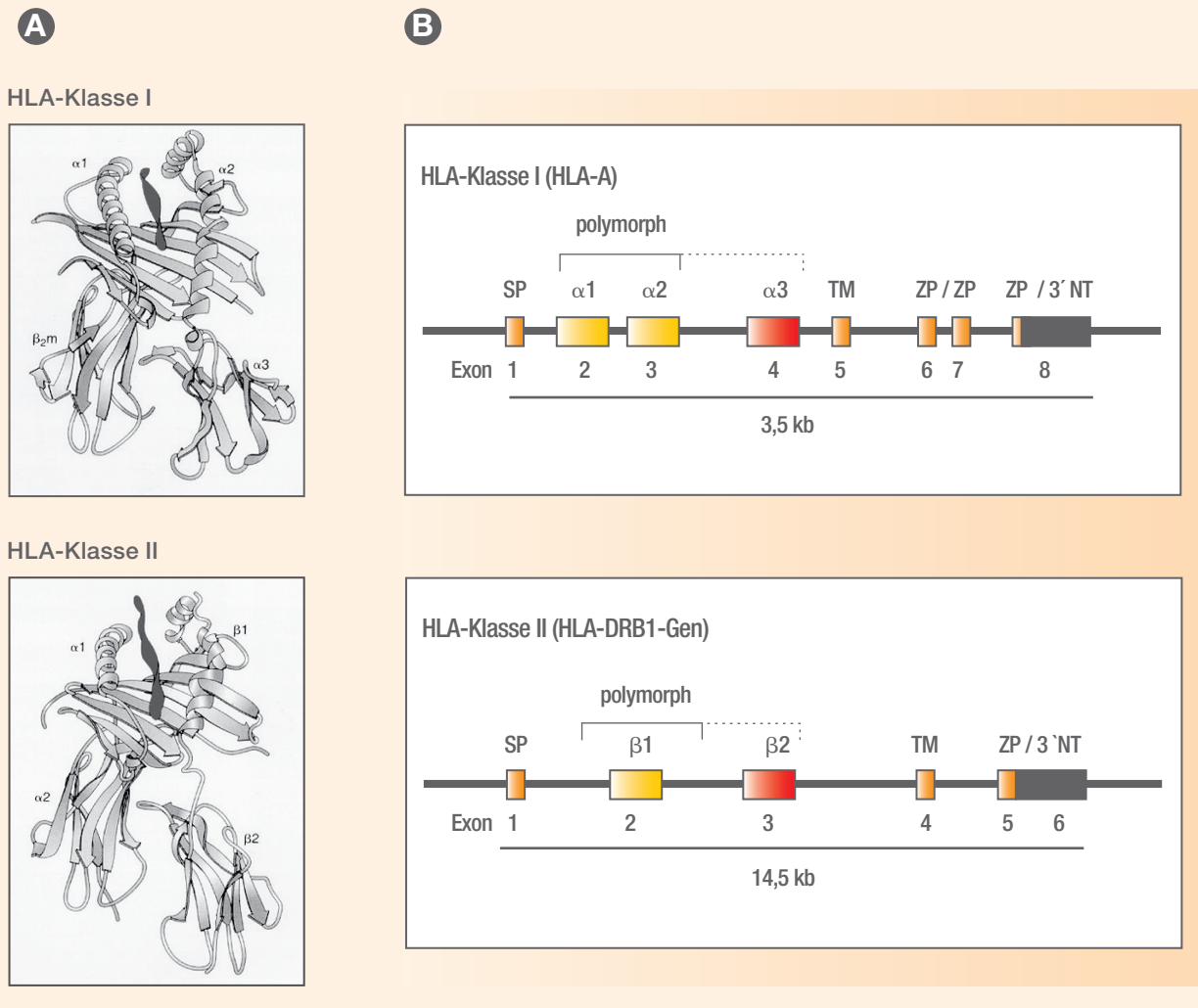
Transfusion services are involved in the search for related and unrelated stem cell and bone marrow donors, are integrated in the local or regional allocation process of post-mortal solid organs organised by Eurotransplant (ET) and the German Foundation for Organ Transplantation (DSO) and have established stem cell donor registries, which have submitted a considerable proportion of the overall number of voluntary stem cell and bone marrow donors registered by the Central German bone marrow donor registry (ZKRD).

Die Entdeckung der ABO-Blutgruppen durch Karl Landsteiner Anfang des letzten Jahrhunderts war einer der bedeutenden Grundsteine für die Entwicklung der Transfusionsmedizin. Die Beschreibung weiterer Blutgruppenmerkmalsysteme und die Möglichkeit der Vermeidung schwerer lebensbedrohlicher Immunreaktionen in Folge präformierter Antikörper wurden zur Grundlage der Immunhämatologie.

Die Übertragung von Blut und Blutkomponenten in Form von Erythrozyten- oder Thrombozytenkonzentraten gesunder Spender auf Patienten ist rückblickend eine der ersten Formen der allogenen Zelltherapie in der modernen Medizin. Der sich im Verlauf der Blutkomponententrennung entwickelnde Gedanke einer gezielten Hämotherapie mit einzelnen Blutbestandteilen umfasst dabei nicht nur die Gabe von Erythrozyten und Thrombozyten, sondern auch die Verabreichung von Plasma und aus Plasma gewonnenen Wirkstoffen. Neben der Entwicklung von Methoden und Testverfahren zur Bestimmung der Blutgruppeneigenschaften und der Verträglichkeit von Bluttransfusionen hat sich die Transfusionsmedizin auch schon frühzeitig mit den Eigenschaften der im Blut befindlichen Lymphozyten als wichtigen Funktionsträgern der zellulären und humoralen Immunantwort

beschäftigt. Dies umfasst sowohl die Immunantwort des Empfängers auf die Gabe homologer Blutkomponenten als auch die Wirkung von Spenderlymphozyten in den transfundierten Blutkomponenten.

Die zunächst noch einfachen – teilweise manuellen – Verfahren zur Abtrennung des lymphozytenhaltigen „Buffy Coat“ in der Herstellung zellulärer Präparate führte zu relativ hohen Restanteilen von Lymphozyten in den transfundierten Blutkomponenten. Chronisch transfusionspflichtige Patienten, zum Beispiel mit renaler Anämie infolge Nephropathie, waren zu einem großen Anteil immunisiert, nicht nur gegenüber Blutgruppenantigenen, sondern auch Antigenen der Lymphozyten. Die Erforschung der für die Immunisierungen gegenüber Lymphozyten verantwortlichen antigenen Strukturen und der daraus resultierenden humoralen Immunantwort ist daher eng verbunden mit der Transfusionsmedizin. Nach der Entdeckung des Haupthistokompatibilitätskomplexes 1954 durch Jean Dausset, Baruj Benacerraf und George Snell und des ersten dortigen humanen Merkmals, als ‚Mac‘ bezeichnet, 1958 von Jean Dausset mit Hilfe von Seren polytransfundierter Individuen beschrieben, war es der niederländische Wissenschaftler Jon van Rood, dem es gelang, weitere Merkmale des Humanen



**Abbildung 1**

- A: Die Bindung von Peptiden (dunkelgrau) findet zwischen den beiden alpha-Helices und dem Boden der Antigenbindungsfurche, der beta-Faltblattstruktur, statt. Obwohl die Organisation der Klasse I-(a1, a2, a3, b2m) und Klasse II-(a1, a2, b1, b2) Domänen unterschiedlich ist, ähnelt sich die Molekülstruktur sehr stark (Bjorkman, P. J. et. al. 1987. Structure of the human class I histocompatibility antigen, HLA-A2. Nature 329:506-512, Nachdruck mit Erlaubnis von Macmillan Publisher Ltd.: Nature 329: 506-512, copyright 1987).
- B: Exon-Intron-Struktur von HLA-Klasse I und HLA-Klasse II Genen. SP – Signalpeptid, TM – Transmembranregion, ZP – Zytoplasmatische Region, 3'NT – 3' nicht-translatierte Region.

Lymphozyten Antigenensystems (HLA) genauer zu beschreiben und geeignete Testseren zur Bestimmung einiger dieser Antigene zu isolieren (4a und 4b, entsprechen Bw4 und Bw6) (**Abbildung 1**).

Die Komplexität dieses Antigenensystems im Hinblick sowohl auf die Vielzahl vorhandener Gene als auch auf den hohen Polymorphismus einzelner dieser Genloci sowie seine zentrale immunologische Funktion bei

der Unterscheidung zwischen „Fremd“ und „Selbst“ führte zu einer intensiven Forschungs- und Entwicklungsarbeit auf dem Gebiet der theoretischen und klinischen Immunologie mit enger Vernetzung zur Immunhämatologie und Transfusionsmedizin.

Die Weiterentwicklung der Therapie nach Maß mit Blutkomponenten war und ist somit geprägt von einer umfangreichen immunologischen Be-

trachtungsweise in der Transfusionsmedizin.

Neben der Entwicklung der Komponententherapie hat die Transfusionsmedizin wesentliche Beiträge zur Entwicklung einer zuverlässigen immunologischen Verträglichkeitstestung im Rahmen von Organ- und Blutstammzelltransplantationen gegeben. Parallel zur Weiterentwicklung der Transplantationsimmunologischen Verfahren hat sich die Trans-



fusionsmedizin in den letzten 30 Jahren auch speziellen Verfahren zur Gewinnung von Zellen, wie z.B. peripheren Blutstammzellen und Zelltherapeutika, wie z.B. Granulozyten, gewidmet. Diese neuen Verfahren erfordern eine große Erfahrung an pharmazeutischen Kenntnissen in der Herstellung von hochwertigen Zellpräparationen, die in den verschiedenen Transfusionsmedizinischen Einrichtungen in der Regel innerhalb universitärer oder universitätsnaher Institutionen aufgebaut wurden. Die hierzu erforderlichen hochmodernen Reinraumanlagen und Präparationsgeräte sowie speziell geschultes Personal und wissenschaftlich aktive Arbeitsgruppen sind in den zurückliegenden Jahren in vielen transfusionsmedizinischen Einrichtungen aufgebaut und durch internationalen Austausch geschaffen worden.

Eine Vielzahl von insbesondere universitätsnahen transfusionsmedizinischen Einrichtungen hat daher in den zurückliegenden Jahren eigene Abteilungen für die Herstellung und Weiterentwicklung von Zelltherapeutika und zelltherapeutischen Verfahren etabliert. Hierzu wurde in hochmoderne Reinraumanlagen und Präparationsgeräte investiert und speziell geschultes Personal und wissenschaftlich aktive Arbeitsgruppen aufgebaut und internationaler

wissenschaftlicher Austausch gefördert. Transfusionsmedizinische Einrichtungen sind daher in vielen Zelltherapeutischen Schwerpunktzentren integrativer Bestandteil des interdisziplinären medizinischen Versorgungskonzeptes.

In diesem Kontext nehmen transfusionsmedizinische Einrichtungen seit vielen Jahren eine zentrale Rolle in der Transplantationsmedizin ein. Hier sind transfusionsmedizinische Einrichtungen insbesondere im Rahmen von Blutstammzelltransplantationen aktiv, die in den letzten Jahren stark an Bedeutung in der Therapie bösartiger Erkrankungen des blutbildenden Systems (z.B. Leukämien) zugenommen haben. So ist das **Zentrale Knochenmarkspender-Register für die Bundesrepublik Deutschland (ZKRD)** aus einer transfusionsmedizinischen Ein-

richtung hervorgegangen und wird als eine 100-prozentige, gemeinnützige Tochtergesellschaft des DRK-Blutspendedienstes Baden-Württemberg – Hessen geführt (<http://www.zkrd.de>) (**Abbildung 2**). Das ZKRD versteht sich als umfassendes Kompetenz- und Dienstleistungszentrum für den Bereich der Suche nach nicht verwandten Blutstammzellspendern. Es stellt die für eine Suche nach nicht verwandten Fremdspendern rele-

vanten Daten aus allen Spenderdateien im Bundesgebiet integriert in anonymisierter Form für patientenbezogene Anfragen aus dem In- und Ausland zur Verfügung. Neben Spenderdaten der DKMS Deutschen Knochenmarkspenderdatei, der Stefan-Morsch-Stiftung und weiterer gemeinnütziger Organisationen wird der Datenbestand des ZKRD zu einem nicht unerheblichen Teil auch aus Spenderdateien zahlreicher Blutspendedienste gespeist. Die größten



dieser Dateien sind die **Deutsche Stammzellspenderdatei** (DSSD, <http://www.stammzellspenderdatei.de>) und die **Westdeutsche Spender Zentrale** (WSZE, <http://www.wsze.de>).



An einigen universitären transfusionsmedizinischen Einrichtungen und Instituten der DRK-Blutspendedienste sind neben den Stammzell- und Knochenmarkspenderdateien auch die Sucheinheiten für die pädiatrischen und Erwachsenen-Transplantations-Einheiten etabliert worden, welche im Auftrag und nach Indikationsstellung durch die behandelnden Hämatologen die Suche nach einem HLA-kompatiblen Fremdspender für hämatopoetische Stammzellen durchführt.

Voraussetzung für die Etablierung bedeutsamer Spenderdateien war der



## Das Zentrale Knochenmarkspender-Register für die Bundesrepublik Deutschland gemeinnützige GmbH (ZKRD)

Die Transplantation blutbildender Stammzellen ist eines der sich am schnellsten fortentwickelnden Gebiete der Medizin und nirgendwo sonst spielt die internationale Zusammenarbeit eine so große Rolle für die individuelle Therapie eines großen Teils der Patienten: bei mehr als 40 % aller Transplantationen von nicht-verwandten Spendern kommt dieser aus einem anderen Land als der Empfänger. Um die weltweite Suche nach dem bestmöglichen Spender so einfach wie möglich zu gestalten, werden die komplexen Prozesse, die zur Transplantation der lebensrettenden Zellen führen, in den meisten Ländern zentral organisiert. Diese Rolle wurde in Deutschland dem ZKRD als Informations- und Finanzdreh Scheibe wie auch als Kompetenzzentrum für diesen Bereich übertragen. Es verknüpft nicht nur dutzende Partner in Deutschland miteinander, sondern verbindet sie darüber hinaus mit hunderten weiteren Organisationen weltweit und gestaltet den Weg zur Transplantation so schnell, effizient, transparent und wirtschaftlich wie möglich.

Mit bald vier Millionen registrierten deutschen Spendern ist es weltweit das zweitgrößte Register. Es erhält

### Anzahl der ZKRD Spender

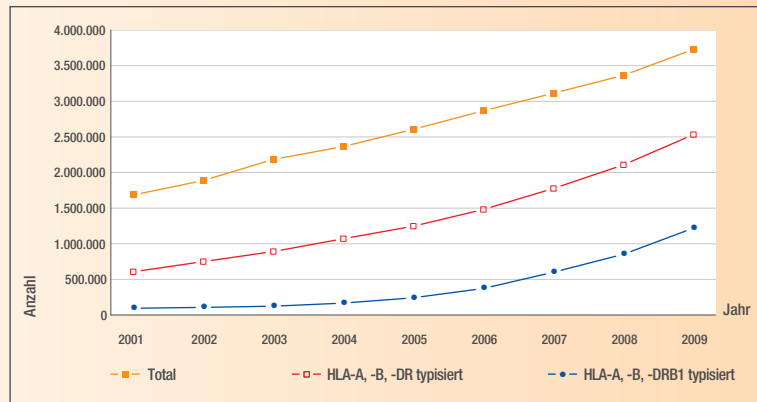


Abbildung 2a

### Blutstammzell-Entnahmen von Deutschen Spendern

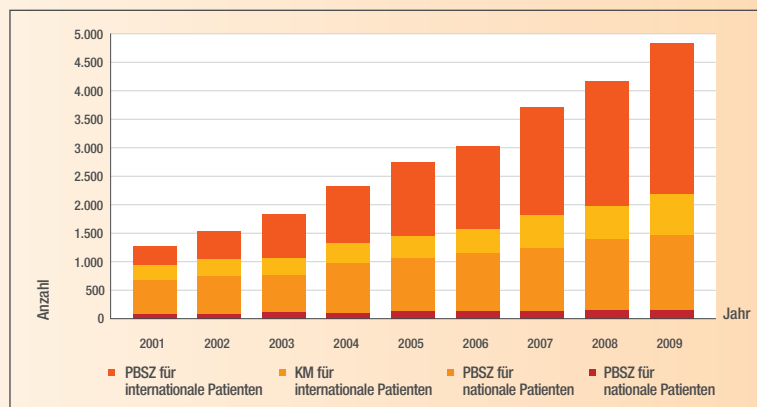


Abbildung 2b

jedes Jahr Anfragen für über 20.000 Patienten aus dem In- und Ausland (darunter gut 2.500 für deutsche Patienten), verarbeitet zigtausende individueller Anforderungen zur Einengung des Kreises potentieller Spender und zur abschließenden Feststellung der Eignung eines Spenders. Damit trägt das ZKRD wesentlich zum Zustandekommen von über 4.000

Transplantationen von Blutstammzellen im Jahr bei – mehr als jedes andere Register der Welt.

Die wichtigste Aufgabe des ZKRD ist die Zusammenführung der für die Suche nach nicht verwandten Blutstammzellspendern relevanten Daten aller deutschen Spenderdateien in einem zentralen Daten-



bestand. In diesem sucht das ZKRD nach geeigneten Blutstammzellspendern für Patienten aus dem In- und Ausland und bezieht auch die internationalen Register in die Suche für deutsche Patienten mit ein. Die Prüfung, Dokumentation und Weiterleitung der damit zusammenhängenden Aufträge wie auch der erzielten Ergebnisse erfolgt dabei über das ZKRD. Voraussetzung für die effiziente Abwicklung dieser Vorgänge sind leistungsfähige elektronische Informationssysteme und Softwarelösungen, die im ZKRD ständig verbessert und weiterentwickelt werden.

Aktuellstes Beispiel ist hier die Entwicklung des neuen Spenderauswahlprogramms OptiMatch®, das die Fachleute bei der Auswahl der günstigsten Spenderkandidaten aus langen Listen unterstützt, insbesondere wenn nur unvollständige oder mehrdeutige Typisierungsdaten vorliegen. OptiMatch® ist derzeit weltweit das einzige System dieser Art, das seine Empfehlungen auf der

Basis von 5-Locus-Haplotypfrequenzen ermittelt. Diese Vorhersagen wurden streng validiert und werden ständig überwacht. Sie helfen aussichtslose Untersuchungen und unnötigen Zeitverlust zu vermeiden und die Ressourcen dorthin zu lenken, wo der Nutzen für die Patienten am größten ist.

Als zentrale Abrechnungsstelle wickelt das ZKRD auch die gesamte Abrechnung mit den Kostenträgern im In- und Ausland ab. Es vergütet alle erbrachten Leistungen und trägt dabei die Verantwortung für die Einhaltung der mit den gesetzlichen Krankenkassen vereinbarten Budgets. 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 dass inzwischen Sammelrechnungen elektronisch an das ZKRD übermittelt werden können und umgekehrt auch die

Abrechnung mit den gesetzlichen Krankenkassen online erfolgt.

Das Zentrale Knochenmarkspender-Register für die Bundesrepublik Deutschland gGmbH (ZKRD) ist eine 100-prozentige Tochtergesellschaft des DRK-Blutspendedienstes Baden-Württemberg – Hessen gGmbH. Es wurde 1992 aus dem damaligen DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg ausgegliedert, der lange in seinem Ulmer Institut die zur Gründung des ZKRD führenden Vorarbeiten gefördert hatte. Das Aufgabenspektrum des deutschen Zentralregisters wurde damals vom Bundesministerium für Gesundheit definiert und seither in der praktischen Zusammenarbeit mit den nationalen und internationalen Partnern und dem GKV Spitzenverband Bund weiter ausgestaltet. Heute beschäftigt das ZKRD gut 30 Mitarbeiter in den Bereichen Register, EDV, Buchhaltung, Qualitätsmanagement und Öffentlichkeitsarbeit.

Aufbau von Gewebetypisierungslaboratorien mit einem umfangreichen molekularbiologischen und serologischen Methodenspektrum an verschiedenen DRK-Instituten (**Abbildung 3**). Als Resultat des frühen Engagements einiger DRK-Blutspende-

dienste beim Auf- und Ausbau von Spenderdateien stehen heute dort modernste Laboratorien für Transplantationsimmunologie zur Verfügung, welche auch international nach den Standards der **European Federation for Immuno-**



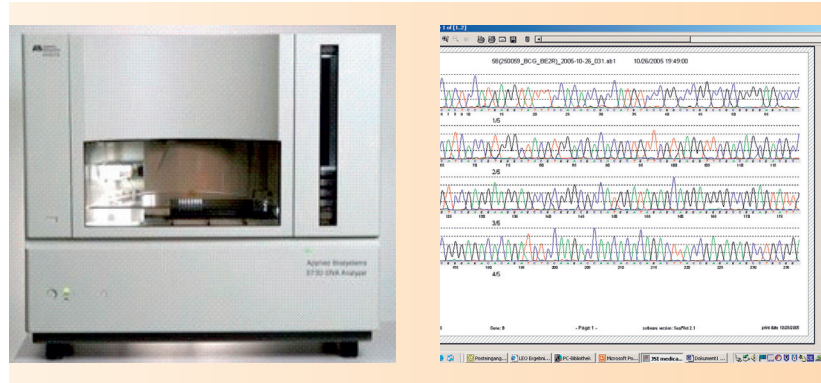
**genetics (EFI)** zertifiziert und akkreditiert sind (<http://www.efiweb.eu>).

Deren personelle und methodische Expertise hat dazu geführt, dass eine Reihe von universitären transfusionsmedizinischen Einrichtungen und

DRK-Blutspendediensten eine wichtige Rolle bei der Diagnostik im Rahmen der Transplantation solider Organe wie Leber, Nieren, Herz, Lungen oder Dünndarm spielen. So dienen die Laboratorien für Transplantationsimmunologie verschiedener transfusionsmedizinischer Einrichtungen als Referenzlabore für die Deutsche Stiftung Organspende (DSO) in ihrer Region und fungieren hier als wichtige transplantationsimmunologische Fachabteilung bei der Freigabe und Zuordnung von Organen für eine Transplantation.

Während die Transplantationsdiagnostik sowie die Gewinnung und Herstellung von Stammzellpräparaten für eine Transplantation hämatopoetischer Stammzellen bei Patienten mit hämato-onkologischen Systemerkrankungen bereits einen festen Bestandteil im Dienstleistungsspektrum vieler transfusionsmedizinischer Einrichtungen einnehmen, sind sie auch an der Umsetzung und Weiterentwicklung neuer, innovativer Therapieansätze beteiligt. Diese umfassen neben der Entwicklung von Nachweissystemen für komplexe zelluläre Immunmechanismen auch die Präparation von speziellen Zellpopulationen zur Induktion von Immuntoleranz.

Transfusionsmedizinische Einrichtungen haben dabei einen wesent-



**Abbildung 3**

Hochdurchsatzsequenzierer mit 48 Kapillaren für die hochauflösende HLA-Klasse I Diagnostik mittels direkter Sequenzierung von HLA-Genen („Sequence-based-typing“=SBT) (links). HLA-B exon2, reverse-Sequenz eines BC-Motiv-Amplifikats mit dem im transfusionsmedizinischen Institut der Universität Ulm entwickelten „CE“ Sequenzier-Reagenzien (rechts).

lichen Beitrag zur Erkennung der Antigenkomplexität des Humanen Leukozyten-Antigensystems (HLA) für die Einschätzung der Gewebeverträglichkeit bei der Organ- und Blutstammzell- Knochenmarktransplantation gegeben. Die Aufklärung der Struktur der HLA-Moleküle sowie die Charakterisierung der Regeln für die Präsentation von Peptiden durch HLA-Moleküle haben zu einer Erweiterung des Verständnisses der Interaktion zwischen dem Komplex aus HLA-Molekül, präsentiertem Peptid und T-Zell-Rezeptor geführt. Die von den HLA-Molekülen ausgeübte Funktion der Präsentation von extra- und intrazellulären Peptiden und der Induktion einer spezifischen T-Zell-Reaktion ist von wesentlicher Bedeutung in der Regulation einer spezifischen Immunantwort. Durch die Fortschritte der Sequenzanalyse der HLA-Region haben sich zunehmend

molekulargenetische Methoden in der HLA-Typisierung durchgesetzt, die eine Analyse des genetisch kodierten Polymorphismus auf DNA-Ebene ermöglichen. Diese Techniken wurden national und international unter Beteiligung von Wissenschaftlern aus transfusionsmedizinischen Einrichtungen entwickelt. Sie sind im Gegensatz zu den serologischen Methoden in der Lage, auch kleinste Unterschiede zwischen den verschiedenen HLA-Allelen zu erkennen und haben sich in der Klinik insbesondere im Bereich der Transplantationsdiagnostik und Risikoabschätzung bei der Diagnose von Autoimmunerkrankungen bewährt.

Transfusionsmedizinisch kommt den Merkmalen des HLA-Systems eine Bedeutung in der differentialdiagnostischen Erkennung von Nebenwirkungen und bei der Applikation



von zellulären Komponenten zu. Im Vordergrund steht hierbei die Vermeidung der Alloimmunisierung nach Transfusion mit Blutkomponenten, die einen Restgehalt an Leukozyten aufweisen. Ein solcher Restgehalt an Leukozyten ist trotz aufwändiger Herstellungsverfahren durch Differentialzentrifugation mit anschließender Trennung von Blutkomponenten (Erythrozyten, Thrombozyten, Plasma) aus Vollblut unumgänglich. Die Einführung der In-Line-Leukozytenfiltration von zellulären Blutkomponenten (Erythrozyten und Thrombozyten) sowie der Einsatz von vergleichbaren Filtersystemen für die Plasmaherstellung haben jedoch zu einer deutlichen Reduktion in der Rate von Alloimmunisierungen geführt. HLA-Antikörper sind neben Granulozytenantikörpern (HNA) auch verantwortlich für die immunologische Form der transfusionsassoziierten akuten Lungeninsuffizienz (TRALI). Um diese teilweise schwer oder sogar letal verlaufende Neben-

wirkung einzugrenzen hat der Arbeitskreis Blut eine Empfehlung (Votum) und die Bundesoberbehörde (PEI) einen Maßnahmenkatalog (Stufenplan) verabschiedet, der durch Befragung oder Testung von Spendern die Transfusion von HLA/HNA Antikörperhaltigen Blutkomponenten verhindern soll.

## Blutstammzelltransplantation

Die Blutstammzelltransplantation stellt eine ganz besondere Anforderung an die immunologische Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger dar. Therapeutische Zielsetzung der Blutstammzelltransplantation ist in der Regel die vollständige Entfernung des erkrankten leukämischen Knochenmarkes und sein Ersatz durch das Blutstammzelltransplantat eines gesunden Spenders. Praktische Konsequenz ist ein

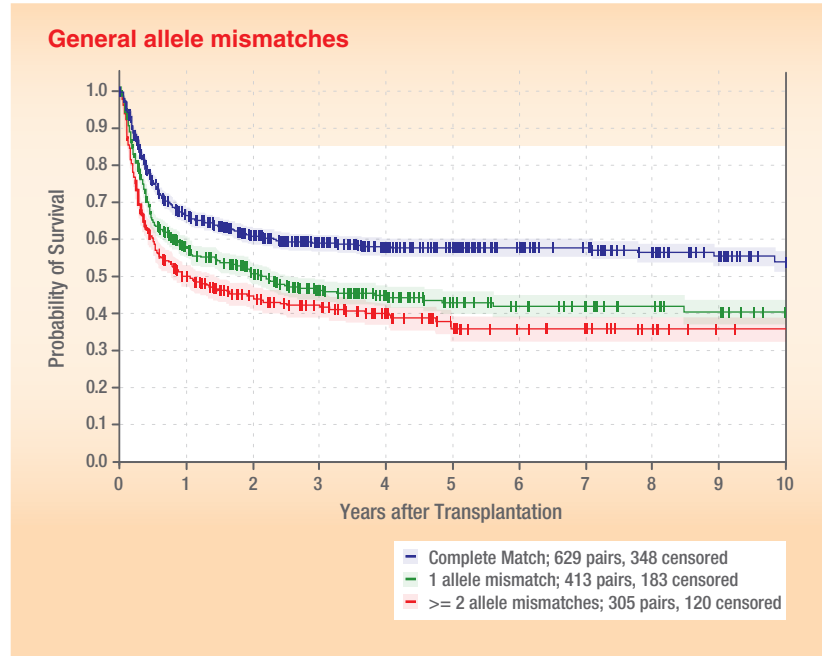
chimärer Patient, dessen Immunsystem und blutbildendes System gegen das eines fremden Körpers ausgetauscht ist. Das transplantierte neue Immunsystem muss möglichst perfekt zu dem Empfänger passen, um schwere, im Extremfall auch tödlich verlaufende Reaktionen zu vermeiden.

Im Gegensatz zur Organtransplantation, bei der eine Abstoßung des Transplantates durch das Immunsystem des Empfängers vermittelt wird (Empfänger-gegen-Transplantat-Reaktion, engl. „Host-versus-Graft (HvG)-Reaction“), kann es bei der Blutstammzelltransplantation auch zu einer Aktivierung des Transplantates gegen den Empfänger (engl. „Graft-versus-Host (GvH)-Reaction“) kommen. Neben der GvH-Reaktion findet sich auch eine HvG-Reaktion, die jedoch aufgrund der intensiven Vorbehandlung (Konditionierung) des Patienten mit dem Ziel der Entfernung der eigenen Blutstammzellen weit aus geringer ausgeprägt ist. Die Folge einer GvH-Reaktion ist der Angriff auf körpereigene Strukturen, wie z.B. Darm, Haut, Schleimhäute, Leber etc., durch das transplantierte fremde Immunsystem. Je nach Intensität kann dies zu Organversagen und in Folge der Schleimhautveränderungen zu schweren exsudativen Darmentzündungen gefolgt von Infektionen führen. Mäßig ausge-



prägte GvH-Reaktionen werden jedoch auch bei HLA-kompatiblen Spendern beobachtet und sind durchaus vorteilhaft. Diese Reaktionen sind klinisch kontrollierbar und bewirken einen Schutz gegen Rezidive der Grunderkrankung durch einen Angriff der transplantierten Immunzellen gegen verbliebene leukämische Zellen (engl. „Graft-versus-Leukemia (GvL)-Reaction“) des Patienten.

Der ausgeprägte Polymorphismus des HLA-Systems stellt besondere Anforderungen an die Auswahl eines HLA-kompatiblen Blutstammzellspenders. Der ideale Spender ist ein HLA genotypisch identisches Individuum. Dieses findet sich aufgrund der Vererbungsregeln bei 25 % der Geschwister eines erkrankten Patienten. Zur Festlegung der Genotypen (Stammbaum) werden in diese Untersuchung neben den Geschwistern auch die Eltern mit einbezogen. Wird in dieser Kernfamilie kein genotypisch identischer Spender ermittelt, wird über das Zentrale Knochenmarkspender-Register Deutschland (ZKRD) die Suche nach einem nicht-verwandten Spender eingeleitet. Nur wenn aufgrund einer sehr seltenen Merkmalskonstellation die Suche nach einem nicht-verwandten Spender eine geringe Erfolgsaussicht hat, wird heutzutage noch die Suche auf weitere Familienangehörige wie



**Abbildung 4**  
 Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten nach Stammzell- oder Knochenmark-Transplantation in Abhängigkeit von HLA-Übereinstimmung (Match) oder der Anzahl an HLA-Differenzen (Mismatch) auf Allelebene. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/gv/mhc/ihwg.cgi>).

Onkel/Tanten oder Cousins/Cousins ausgedehnt. Hierbei findet sich noch in bis zu 5 % der Fälle ein HLA-kompatibler Spender. Die Fortschritte in der immungenetischen Auswahl und der Therapie von Nebenwirkungen der Blutstammzelltransplantation haben dazu geführt, dass die Transplantationsergebnisse mit HLA-identischen Geschwistern und HLA-identischen nicht-verwandten Spendern praktisch gleich gut sind.

Grundsätzlich gilt jedoch, dass bei unverwandten Spendern aufgrund der fehlenden Familienuntersuchung lediglich eine phänotypische HLA-Übereinstimmung vorliegt. Der

Umfang der HLA-Untersuchung ist daher deutlich größer, um eine HLA-Kompatibilität zu gewährleisten. Praktisch bedeutet dies, dass bei allen nicht-verwandten Blutstammzellspendern eine hochauflösende (4-stellige, z.B. HLA-DRB1\*04:01) molekulare Bestimmung der HLA-Klasse I und Klasse II Merkmale gefordert ist (**Abbildung 4**).

Insgesamt sind derzeit weltweit fast 14 Millionen freiwillige Blutstammzellspender registriert, sodass für ca. 80 % der Patienten mit hämatologischen Erkrankungen, die keine verwandten Spender haben, nicht-verwandte HLA-kompatible Spender gefunden werden (**Bone Marrow**

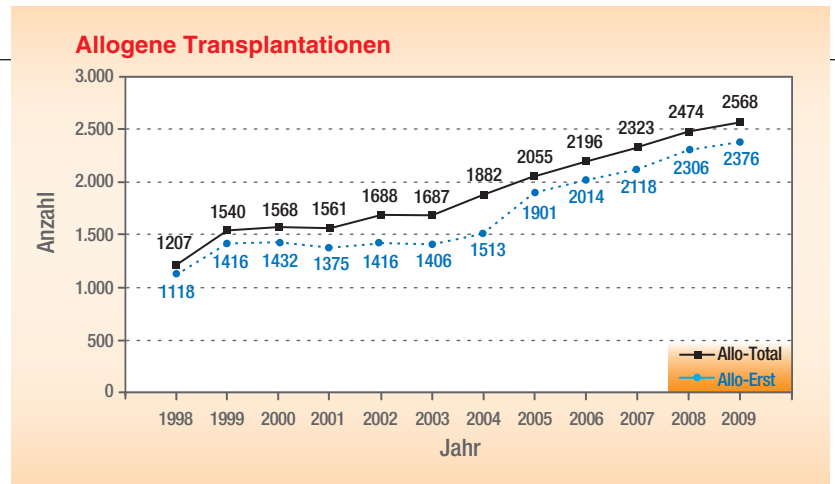




Donor World Wide Registry, <http://www.bmdw.org>). In Deutschland werden jährlich fast 2.500 Stammzell- und Knochenmarktransplantationen durchgeführt (**Abbildung 5**). Die Heilungsrate (> 5-Jahres-Rezidivfreiheit) für leukämische Erkrankungen liegen abhängig von der Grunderkrankung, dem Erkrankungsstadium und der Altersgruppe zwischen 30-80 %. Für die Behandlung von genetischen Defekten, wie z. B. Hämoglobinopathien (z. B. homozygote Formen der  $\beta$ -Thalassämie) konnten Erfolgsraten von über 90 % erzielt werden. Bei primären Immundefizienzen (z. B. SCID) finden sich ähnlich hohe Überlebensraten, insbesondere wenn die Blutstammzelltransplantation bei Patienten durchgeführt wird, die nicht bereits schwere Infektionen infolge der Grunderkrankung durchlaufen.

### Organtransplantation (Eurotransplant und Deutsche Stiftung Organtransplantation)

Die Transplantation von soliden Organen stellt eine entscheidende therapeutische Option in der Behandlung von schweren Organdysfunktionen dar. Dabei steht die Übereinstimmung in den ABO-Blutgruppen-Merkmalen und in Abhängigkeit



**Abbildung 5**



Entwicklung der Fallzahlen von allogenen Stammzelltransplantationen in Deutschland im Zeitraum 1998 bis 2009. Angegeben sind jeweils die Zahl der Ersttransplantationen (Allo-Erst) und die Gesamtzahl aller Transplantationen (Allo-Total), d. h. die Summe von Erst- und Re- zusätzlichen Transplantationen (aus: Jahresbericht 2009; Deutsches Register für Stammzelltransplantationen; [www.drst.de](http://www.drst.de))

von dem zu transplantierenden Organ die Gewebeverträglichkeit im HLA-System im Vordergrund. Neben der Vermeidung hyperakuter Abstoßungsreaktionen durch natürlich vorkommende Alloantikörper im ABO-System kommt der Vermeidung von Transplantationen gegen präformierte HLA-Alloantikörper und einer partiellen Übereinstimmung in den Merkmalen des HLA-Systems ein Einfluss auf das Transplantatüberleben zu (**Collaborative Transplant Study – CTS**, <http://www.ctstransplant.org>, Universitätsklinikum Heidelberg, Deutschland). Die Berücksichtigung des HLA-Systems in der Organtransplantation ist trotz der zunehmenden Fortschritte in der immunsuppressiven Therapie eindrucksvoll für die Nierentransplantation belegt (**Abbildung 6**). HLA-identische Geschwister weisen hierbei gegenüber Haplo-typ-identischen Eltern oder HLA-kompatiblen Nieren unverwandter Spender eine deutlich bessere Transplantatüberlebenszeit auf. Die Unter-

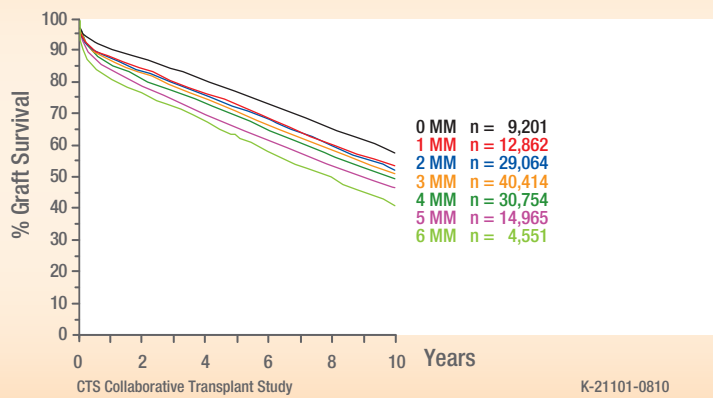
schiede in dem Transplantatüberleben kommen dabei insbesondere im Langzeitverlauf nach Organtransplantation zum tragen.

Die Nierentransplantation steht dabei eindeutig im Vordergrund bei der Berücksichtigung der HLA-Kompatibilität, bei anderen soliden Organtransplantationen ist diese nur von untergeordneter Bedeutung. Ein Grund hierfür liegt in der durch die Bestimmung der HLA-Merkmale verursachten Verlängerung der Ischämiezeit, die insbesondere bei der Transplantation von Herzen und Lungen kritisch ist. Neben der Übereinstimmung von HLA-Merkmalen zwischen Spender (Lebendspender oder Postmortaler Spender) und Empfänger kommt der Diagnostik von präformierten HLA-Alloantikörpern eine große Bedeutung in der Vermeidung von akuten und chronischen Abstoßungsreaktionen zu. Vergleichbar mit den präformierten ABO-Blutgruppenantikörpern können

Abbildung 6

Einfluss der Gewebekompatibilität auf das Überleben von Leichennierentransplantaten („Deceased Donor“) bei ersttransplantierten Patienten („First Kidney Transplants“) zwischen 1985 und 2008. Berücksichtigt wurden für diese Grafik die Gewebemerkmale HLA-A, -B und -DR. Je grösser die Zahl der Inkompatibilitäten („Mismatches“=MM), desto schlechter das Transplantatüberleben. Die Auswertung stammt aus der Datenbank der Collaborative Transplant Study ([www.ctstransplant.org](http://www.ctstransplant.org) CTS-K-21101-0810).

**HLA-A+B+DR Mismatches  
Deceased Donor, First Kidney Transplants 1985-2008**



HLA-Alloantikörper zu einer (hyper)akuten Abstoßung führen. Zur Vermeidung solcher schweren Nebenwirkungen werden Patienten, die auf ein Transplantat warten in regelmäßigen Abständen (120-180 Tagen) auf präformierte HLA-Alloantikörper untersucht. Das Ergebnis dieser Antikörperuntersuchungen wird anschließend in der zentralen Datenbank der überregionalen Transplantationsorganisation bei Eurotransplant (ET) ([www.eurotransplant.org](http://www.eurotransplant.org), Leiden, Niederlande) registriert und bei der

Vergabe von Organen entsprechend dem Organtyp berücksichtigt (Abbildung 7). Von allen HLA-Alloantikörper positiven Patienten werden Serumproben innerhalb der verschiedenen Transplantationslaboratorien und Länder ausgetauscht, die für eine serologische leukozytäre Verträglichkeitsprobe (Crossmatch) im 24-Stunden-Bereitschaftsdienst vorgehalten werden. Entsprechende Serumproben von HLA-Alloantikörper negativen Empfängern stehen in

den regionalen Laboratorien zur Verfügung. Diese aufwendige Logistik in der Diagnostik und Bereitstellung von Serumproben für die Beurteilung der Organverträglichkeit ermöglicht aufgrund der gezielten Auswahl HLA-kompatibler Organempfänger eine deutliche Verbesserung des Transplantatüberlebens. Eine Vielzahl der daran beteiligten immungenetischen (HLA) Laboratorien sind Teil transfusionsmedizinischer Einrichtungen.

**Number of transplanted organs\*\*, by organ, by donor type, by country of transplant, in\* 2009**

Deceased	A	B	HR	D	L	NL	SLO	Non-ET	Total	%
Kidney	363	435	157	2192	2	398	43	0	3590	50.6 %
Heart	73	68	20	363	0	36	18	3	581	8.2 %
Lung	209	169	0	505	0	114	0	2	999	14.1 %
Liver	146	220	60	1118	0	129	18	0	1691	23.9 %
Pancreas	33	42	13	117	0	20	2	0	227	3.2 %
<b>Total</b>	<b>824</b>	<b>934</b>	<b>250</b>	<b>4295</b>	<b>2</b>	<b>697</b>	<b>81</b>	<b>5</b>	<b>7088</b>	<b>100.0 %</b>
Living	A	B	HR	D	L	NL	SLO	Non-ET	Total	%
Kidney	69	49	13	600	0	417	0	0	1148	92.1 %
Liver (partial und domino)	7	25	2	61	0	3	0	0	98	7.9 %
Lung	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0.1 %
<b>Total</b>	<b>77</b>	<b>74</b>	<b>15</b>	<b>661</b>	<b>0</b>	<b>420</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1247</b>	<b>100.0 %</b>

\* based on transplant registration date    \*\* each liver split counted as one    \*\*\* each double lung counted as two

Abbildung 7



Eurotransplant (ET) als Vermittlungsstelle für Organtransplantationen innerhalb der ET angeschlossenen Länder. Dargestellt ist die Zahl der transplantierten Organe insgesamt und nach Ländern aufgeteilt. Die Unterteilung erfolgt nach Organen die von Verstorbenen (postmortal) gespendet wurden (deceased) oder im Falle von Niere (Kidney) und Leberteilsegmenten (Liver) von Lebendspendern stammen (Living). (Eurotransplant Jahresbericht 2009, [www.eurotransplant.eu](http://www.eurotransplant.eu))



### Regionen

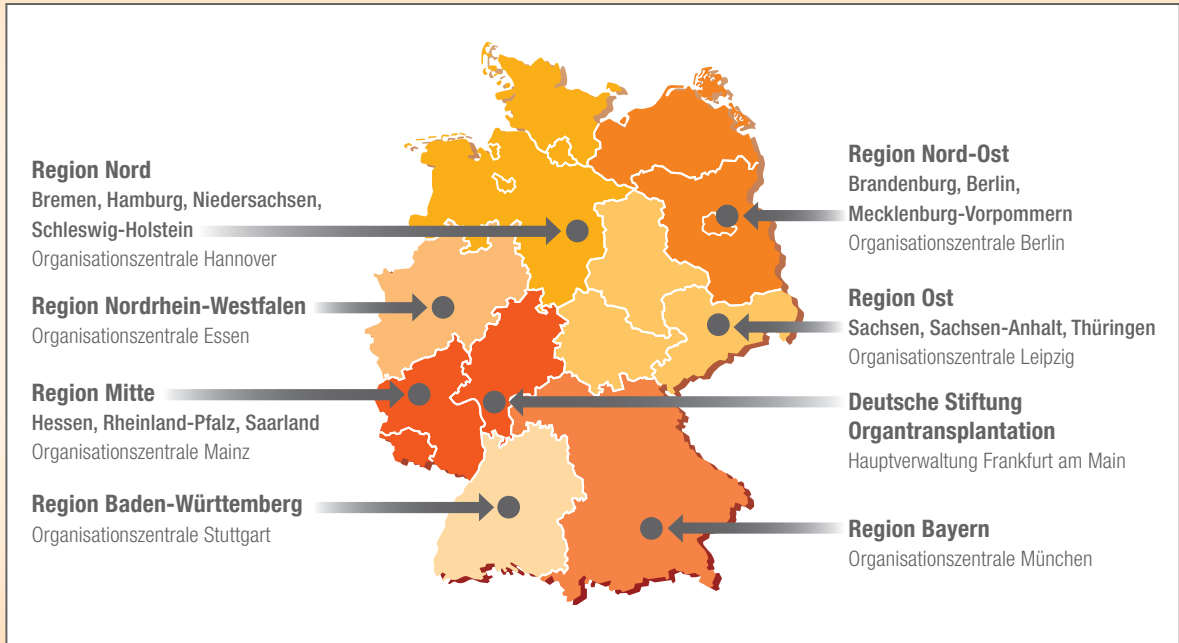


Abbildung 8



Nationale Koordination der Organtransplantation durch die Deutsche Stiftung Organtransplantation. Darstellung der 7 DSO-Regionen mit Sitz der regionalen DSO Koordinationszentren in Berlin, Hamburg, Hannover, Essen, Mainz, Stuttgart, München und Leipzig sowie der DSO Hauptverwaltung in Frankfurt am Main (Quelle: [www.dso.de](http://www.dso.de)).

Die Organisation der Organspende innerhalb von Deutschland wird von der **Deutschen Stiftung Organtransplantation (DSO)** auf Grundlage des Transplantationsgesetzes (TPG) organisiert. Die DSO hat das Bundesgebiet in 7 Transplantationsregionen unterteilt (Bayern, Baden-Württemberg, Mitte, Nordrhein-Westfalen, Nord, Nord-Ost, Ost) und innerhalb jeder Region 1-2 Gewebetypisierungs-Labore unter Vertrag genommen (= Regionallabore), deren Aufgabe es ist, eine adäquate Organspenderdiagnostik auf 24-Stunden Basis sicherzustellen (**Abbildung 8**). Regional-Labore müssen im Falle

eines verstorbenen Organspenders eine Gewebetypisierung des Spenders für die HLA-Merkmale A, B und DR möglichst schnell durchführen und die Ergebnisse an das DSO-Regionalbüro bzw. das Zentral-Transplantationsbüro von ET melden. Anhand einer Rangliste, die von ET an das Regionallabor gesendet wird, werden nachfolgend Verträglichkeitsuntersuchungen, sog. lymphozytotoxische Crossmatches, für alle Patienten, die als beste Empfängerkandidaten in Frage kommen, durchgeführt. Die Organe werden an die punkthöchsten, crossmatch-negativen Empfänger innerhalb des

gesamten ET-Verbundes vergeben. Viele dieser Laboratorien sind innerhalb transfusionsmedizinischer Einrichtungen angesiedelt und stellen sowohl modernste Untersuchungsverfahren als auch hoch qualifiziertes Fachwissen zur Verfügung.



Die Literaturhinweise finden Sie im Internet zum Download unter: [www.drk-haemotherapie.de](http://www.drk-haemotherapie.de)