

ZKRD

Das nationale Zentralregister im internationalen Blutstammzellspendensystem

Dr. Joachim Neller
Zentrales Knochenmarkspender-Register Deutschland gGmbH

16.11.2022



Inhalt

BSZS & HLA

- Einleitung Blutstammzellspende und HLA

ZKRD

- Das ZKRD

ZKRD & DE

- Das deutsche BSZS-System

BSZS internat.

- Das internationale BSZS-System

Herausford.

- Aktuelle Herausforderungen

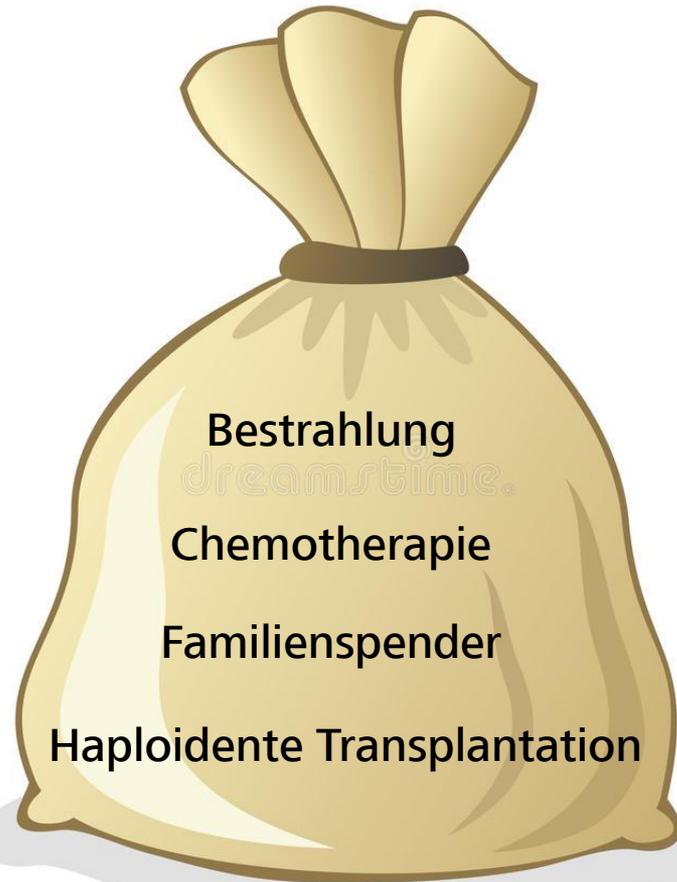


Warum Blutstammzellspende?

- Jedes Jahr erkranken rund 13.000 Patienten in Deutschland an Leukämie
- Für viele ist eine Transplantation mit einem nicht verwandten (allogenen) Spender die letzte Hoffnung
- Das **ZKRD** ist in Deutschland die Plattform für alle Suchen nach einem passenden nicht verwandten Spender für deutsche Patienten.



Der Weg zur allogenen Blutstammzellspende

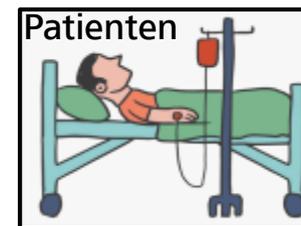
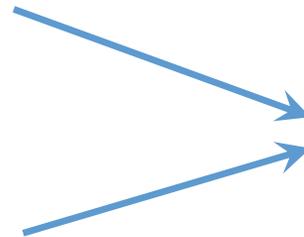
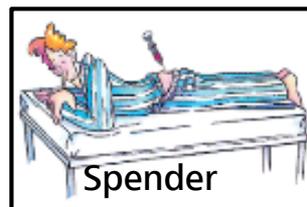


→ Vielfach letzter Therapieansatz: Suche nach einem passenden allogenen Blutstammzellspender

Passender, nicht verwandter Spender

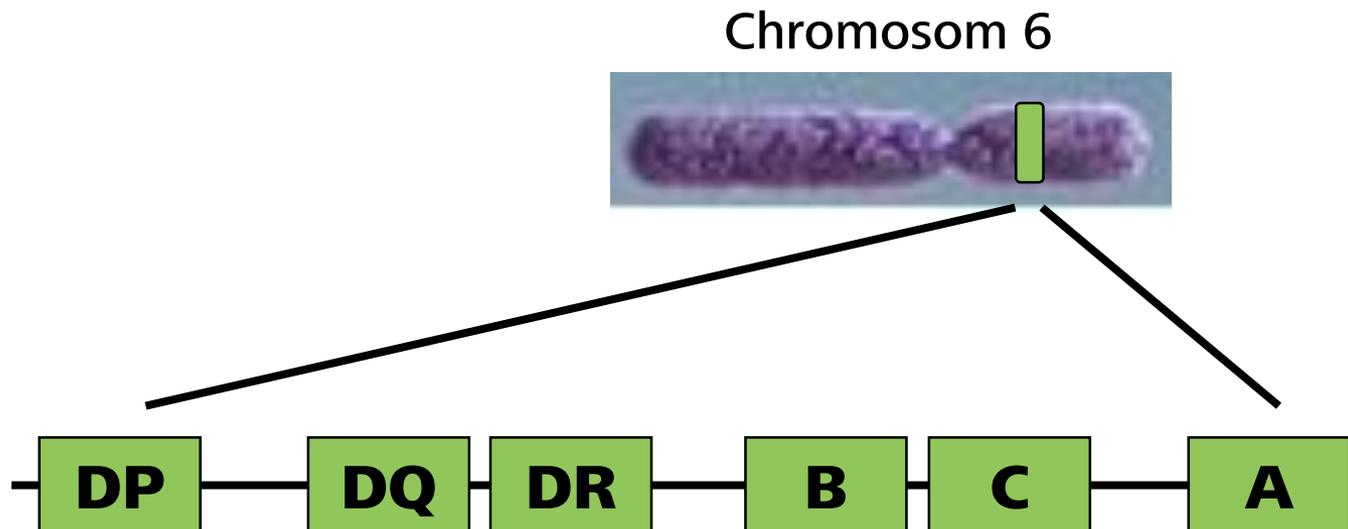
Ziel: Austausch des Blutstammzellsystems!

1. Immunerkennung/Gewebeverträglichkeit
2. Spenderalter oder -geschlecht
3. Virus-Infektionen (z.B. CMV Status)
4. Weitere Genübereinstimmungen/ Mutationen
5. ...



Immunerkenkung/Gewebeverträglichkeit

- HLA-System = MHC im Menschen
Human **L**eucocyte **A**ntigen, **h**umanes **L**eukozyten**a**ntigen

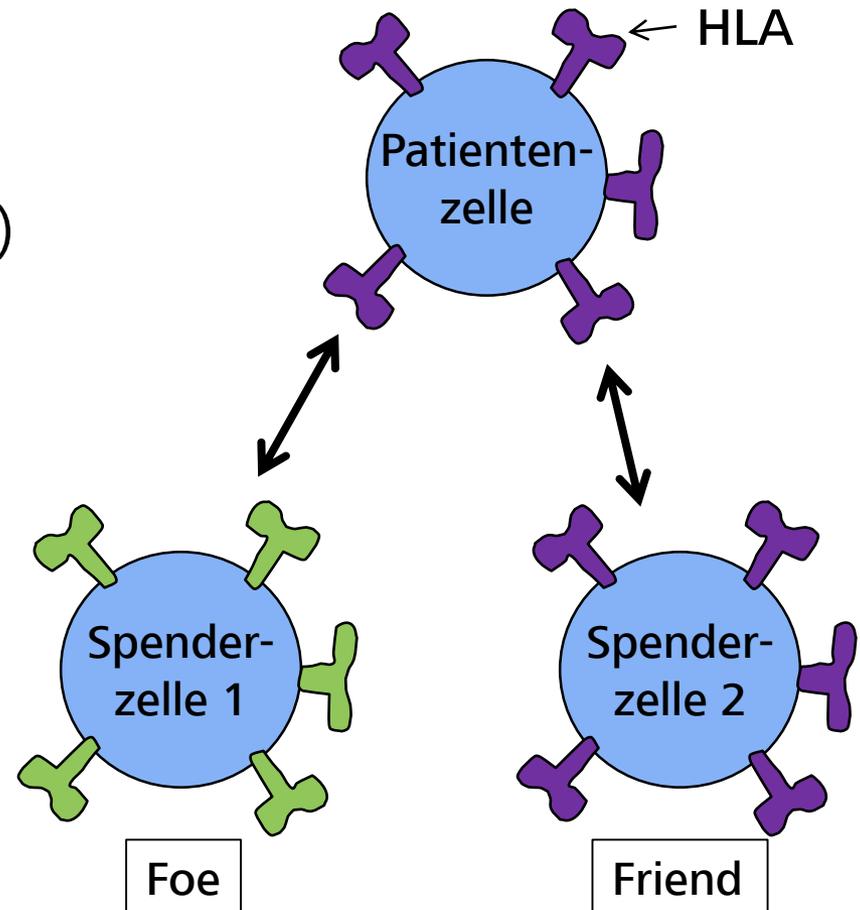


HLA und Transplantation

Was bedeutet passender Spender in der Theorie?

Spender mit **identischen HLA Proteinen** wie die des Patienten auswählen (= **passender Spender**)

- Um die Immunantwort gegen fremdes HLA zu verhindern/reduzieren
- Um die Immunfunktion wieder herzustellen



Von der Theorie zur Praxis

Was bedeutet passender Spender in der Praxis?

- HLA Klasse I

- HLA-A
- HLA-B
- HLA-C

} Antigenbindungsgrube wird codiert durch Exon 2 und 3

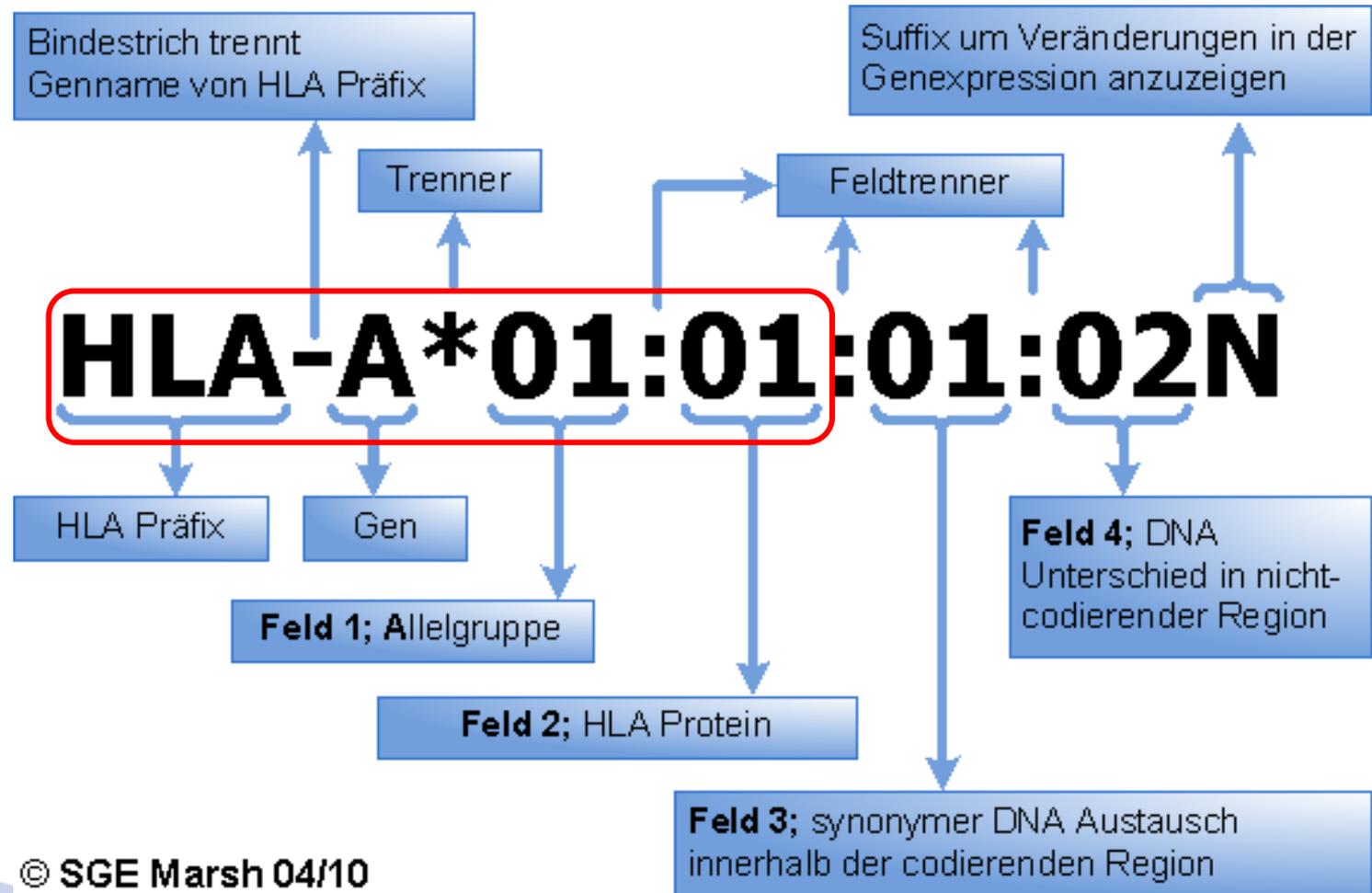
- HLA Klasse II

- HLA-DRA, HLA-DRB1
- HLA-DQA1, HLA-DQB1
- HLA-DPA1, HLA-DPB1

} Antigenbindungsgrube wird codiert durch Exon 2

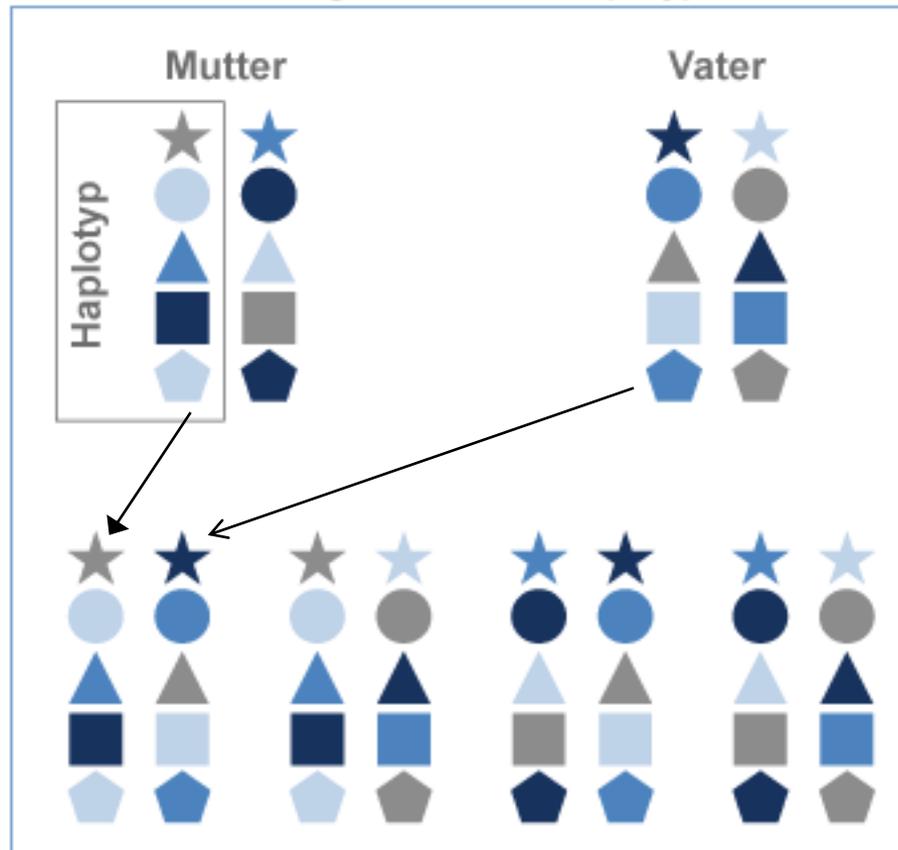
Passend = Vollkompatibel = ARS auf 10 HLA-Loci in den jeweiligen Exonen übereinstimmend

HLA Allelbezeichner



© SGE Marsh 04/10

Jedes Elternteil vererbt eine Kopie seiner HLA Gene (Haplotyp)



Warum ist die Suche schwierig?

- weil jedes HLA-Merkmal viele Varianten hat
→ Polymorphismus und Ambiguitäten
- weil nicht für jeden Spender alle HLA-Merkmale vorliegen
→ Unvollständige Sequenzierung
- weil es nicht für jeden Patienten den genau passenden Spender gibt
→ Vererbungslehre



HLA Diversität

HLA-Polymorphismus (= allelische Vielfalt)

	Anzahl Allele:	Anzahl Proteine:
■ HLA-A	7.644	4,450
■ HLA-B	9.097	5,471
■ HLA-C	7.609	4,218
■ HLA-DRB1	3.389	2,203
■ HLA-DQB1	2.330	1,455
■ HLA-DPB1	2.221	1,325

<http://hla.alleles.org/nomenclature/stats.html> (Sept. 2022)

A	B	C	DRB1	DQB1	Reg	#
02:DFKP	24:CWFP 14:02:01	35:BEZX 04:CVAF 08:02	01:02:01	14:BCAD 05:01:01	05:03:01	

Potentially (Allele) Matched:

86

2	24	14:02	35:XX	01:02	14:01	05:01	05:03	I	1
02:BDCH	24:AZRT 14:02	35:AWZB 04:ZFD 08:BE	01:02	14:01	USA1	1			
02:BDCH	24:AZRT 14:02	35:AEYH 04:ZFD 08:BE	01:02	14:01	USA1	1			
02:DFKP	24:CWFP 14:BC	35:EGEK 04:FEAS 08:02	01:02:01	14:BCAD	PL6	1			
02:DFKP	24:CWFP 14:BC	35:BZBV 04:CVAF 08:02	01:02	14:BCAD	P	1			
02:BZNT	24:CNEK 14:02	35:AWZB	01:02	14:01	USA1	1			
02:DEKM	24:DEKN 14:02	35:CZCX	01:02	14:DJGE	BR	1			
02:BZVF	24:BZVE 14:02	35:BWHX	01:02	14:BCAD	BR	1			
02:XX	24:XX 14:02	35:XX	01:02	14:01	USA1	1			
2	24	65	35	01:02	14:BCAD	05:RV		D	1
02:XX	24:XX 14:BC	35:DVZ	01:02	14:AMR	USA1	1			
02:EJUS	24:EJUZ 14:BH	35:EKNR	01:02	14:DJGE	BR	2			
02:GKPX	24:FKYN 14:GPCX	35:EKZD	01:02	14:GMY	BR	1			
02:XX	24:XX 14:XX	35:XX	01:02	14:DJJ	USA1	1			
02:XX	24:XX 14:XX	35:XX	01:02	14:JFA	USA1	5			
2	24	65	35	01:02	14:01			I	1
02:XX	24:XX 14:BH	35:EKNR	01:02	14:XX	BR	1			
2	24	14	35	01:02	14:01			CND	1
02:DZMT	24:DZMV 14:BH	35:EANS	01:XX	14:DJGE	BR	1			
02:XX	24:XX 14:02	35:XX	01:XX	14:XX	BR	2			



ptiMatch zeigt nicht nur die Möglichkeit, sondern auch die Wahrscheinlichkeit der Übereinstimmung!

Patient	153818	aktiv			02:DFKP	14:02:01	04:CVAF	01:02:01	05:01:01					
DE-YZ	1960	M	AP		24:CWFP	35:BEZX	08:02	14:BCAD	05:03:01					
Donor	Identity	Status	Match	pA	A or	pB	B or	pC	C or	pDR	DR or	pDQ	DQ or	
n	M/P	Age	G BGrCMV	10/10	9/10	A*	B*	C*	C*	DRB1	DRB1	DQB1	DQB1	
10/10 (potential) allele matches														
1	DE XYZ 3869184	AV	PPPPAA	97	97	02:CVYA	99	35:EKNR	99	04:EKPB	100	01:02:01	100	05:01
	22 M		97 - 3			24:ENHC		14:BH		08:EKPD		14:01		05:03
2	DE XYZ 758303	AV	PPAP	87	87	2s	81	65s	99	4s	100	01:02	99	05:RV
	49 F AP N 1999-07		73 - 21			24s		35s		8s		14:BCAD		
3	DE XYZ 960604	AV	PPPP	90	90	2s	68	65s	77		99	01:02	99	
	39 M		56 - 24			24s		35s				14:JFA		
9/10 (potential) allele matches														
4	DE XYZ 18529	AV	PPPP	94	94	2s	70	14s	0	4s	99	01:XX	99	
	50 F		0 - 68			24s		35s		4s		14:XX		
5	DE XYZ 2807994	AV	PLPP	98	98	02:AZWD	0	14:02	22		96	01:02	98	
	40 M		0 - 20			24:XX		35:HNH				14:XX		
8/10 (potential) allele matches														
6	DE XYZ 2745989	AV	LLPP	0	0	02:EK	0	14:02	29		96	01:02	98	
	41 M		0 - 0			24:XX		35:HNH				14:XX		



Das ZKRD

- Gründung 1992 als gGmbH in Ulm
- 1993: Versorgungsvertrag mit dem GKV-Spitzenverband und allen deutschen Spenderdateien
- Heute ca. 60 Mitarbeiter
- 4 Service-Bereiche:
 - STS: Such- und Transplantationsservice
 - TPS: Transport- und Produktservices
 - FRS: Finanz- und Rechnungswesen Services
 - ITS: IT-Services



SGB V §65f

Vereinbarung zur Suche und Auswahl nichtverwandter Spender von Blutstammzellen aus dem Knochenmark oder aus dem peripheren Blut regelt:

- die Benennung einer zentralen Stelle zur Koordinierung der Spendersuche und Spenderauswahl.
- das Zusammenwirken mit den beteiligten Organisationen bei der Suche und Auswahl geeigneter Spender
- die Vergütung für Leistungen im Rahmen der Suche und Auswahl nichtverwandter Spender durch die Krankenkassen sowie ein Verfahren zur Abrechnung

→ ZKRD als das gesetzlich definierte Zentralregister in Deutschland



Das deutsche BSZS-System

- 26 Spenderdateien, z.B.
 - Deutsche Stammzellspenderdatei DSSD,
 - Aktion Knochenmarkspende Bayern,
 - Stefan-Morsch-Stiftung,
 - DKMS, etc.
- 20 Sucheinheiten
- über 70 Transplantationszentren
- über 40 Entnahmezentren

- **ein ZKRD**



Die wichtigsten Aufgaben

ZKRD

- Speichern pseudonymisierter Spenderdaten aller deutschen Spenderdateien
- Erstellung Spenderlisten (national und international)
- Identifizierung passender Spender
- Koordinierung des Workup-Prozesses (national und international)
- Abrechnung mit den jeweiligen Kostenträgern

Spenderdateien

- Werbung, Typisierung und Registrierung neuer Spender
- Spenderkontakt bei Anforderungen zu weiteren Testungen
- Betreuung des Spenders vor und nach der Spende
- Übermittlung aller relevanten, pseudonymisierten Daten ans ZKRD



Registrierung als Spender

- Anfordern der Unterlagen bei einer Spenderdatei, am besten in der Nähe des Wohnortes
- Erhalt des Blutabnahmesets und der Einverständniserklärung
- Blutentnahme ca.10 – 20 ml beim Hausarzt oder aber Wangenabstrich mit Wattestäbchen
- Oder Teilnahme an einer Typisierungsaktion
- Versand der Blutprobe an das Labor
- Bestimmung der HLA-Merkmale im Labor
- Weiterleitung der Ergebnisse an das ZKRD



Wer darf sich registrieren lassen?

- Grundvoraussetzungen:
 - Alter zwischen 18-55 Jahren
 - Sehr gute Gesundheit
 - Fester Wohnsitz in Deutschland
- Ausschlusskriterien
 - Liste mit allen Ausschlusskriterien auf ZRKD-Homepage z. B.
 - Herzinfarkt, Herzrhythmusstörungen, schlecht eingestellter Bluthochdruck
 - Beinvenenthrombosen, Störung der Blutgerinnung
 - Chronische Bronchitis, schweres Asthma
 - Schwere medikamentös behandelte Allergien....
 - Bei Unsicherheit am besten bei der Spenderdatei nachfragen.

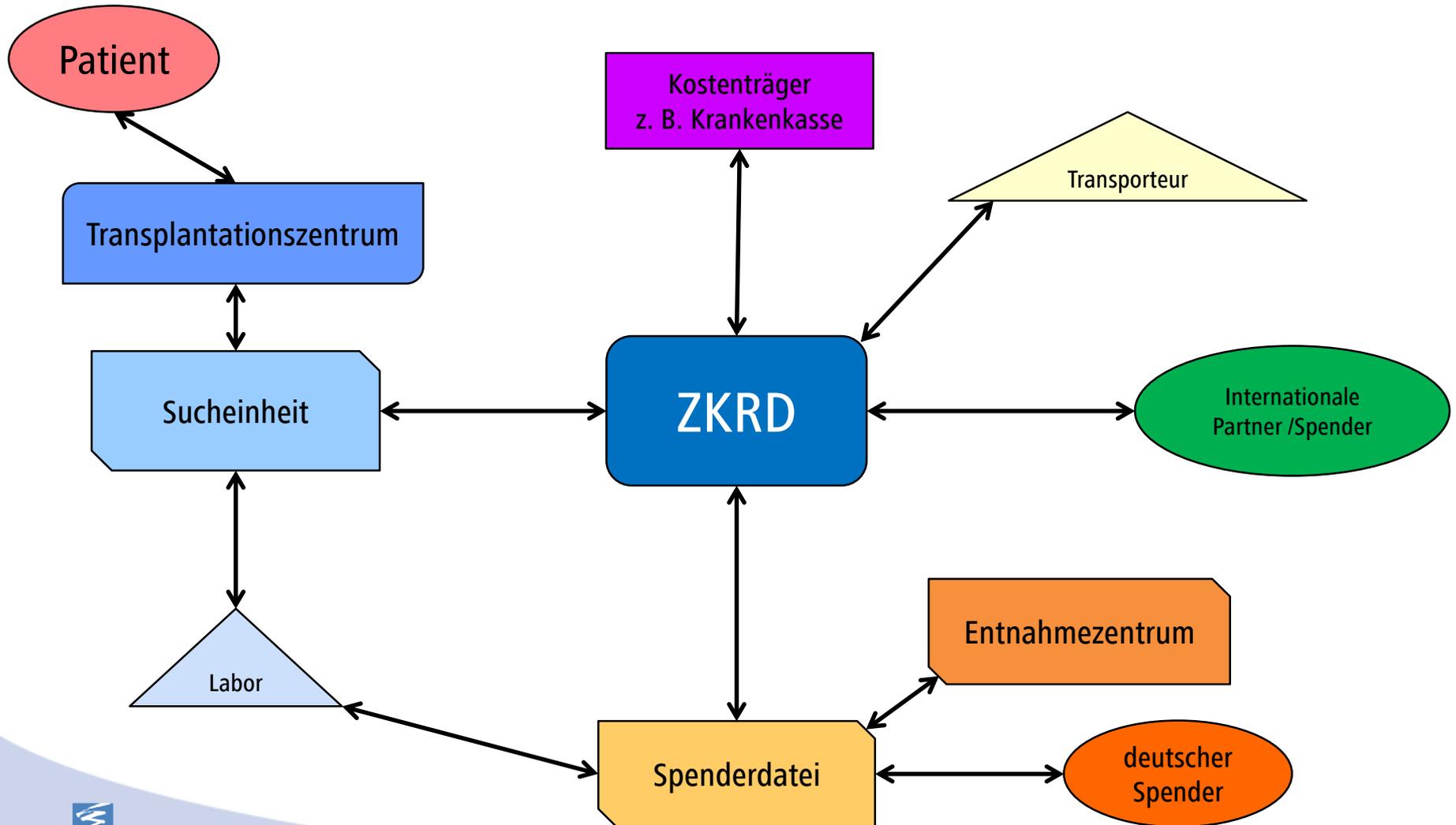


Wichtig: Altruismus

- Als Spender kann man zu jedem Zeitpunkt des Verfahrens von der Spende zurücktreten!
- Lediglich nach Beginn der Vorbehandlung (~ in der letzten Woche vor der Spende) kann ein Rücktritt gravierende Folgen für den Patienten haben.



Ablauf einer Fremdspendersuche

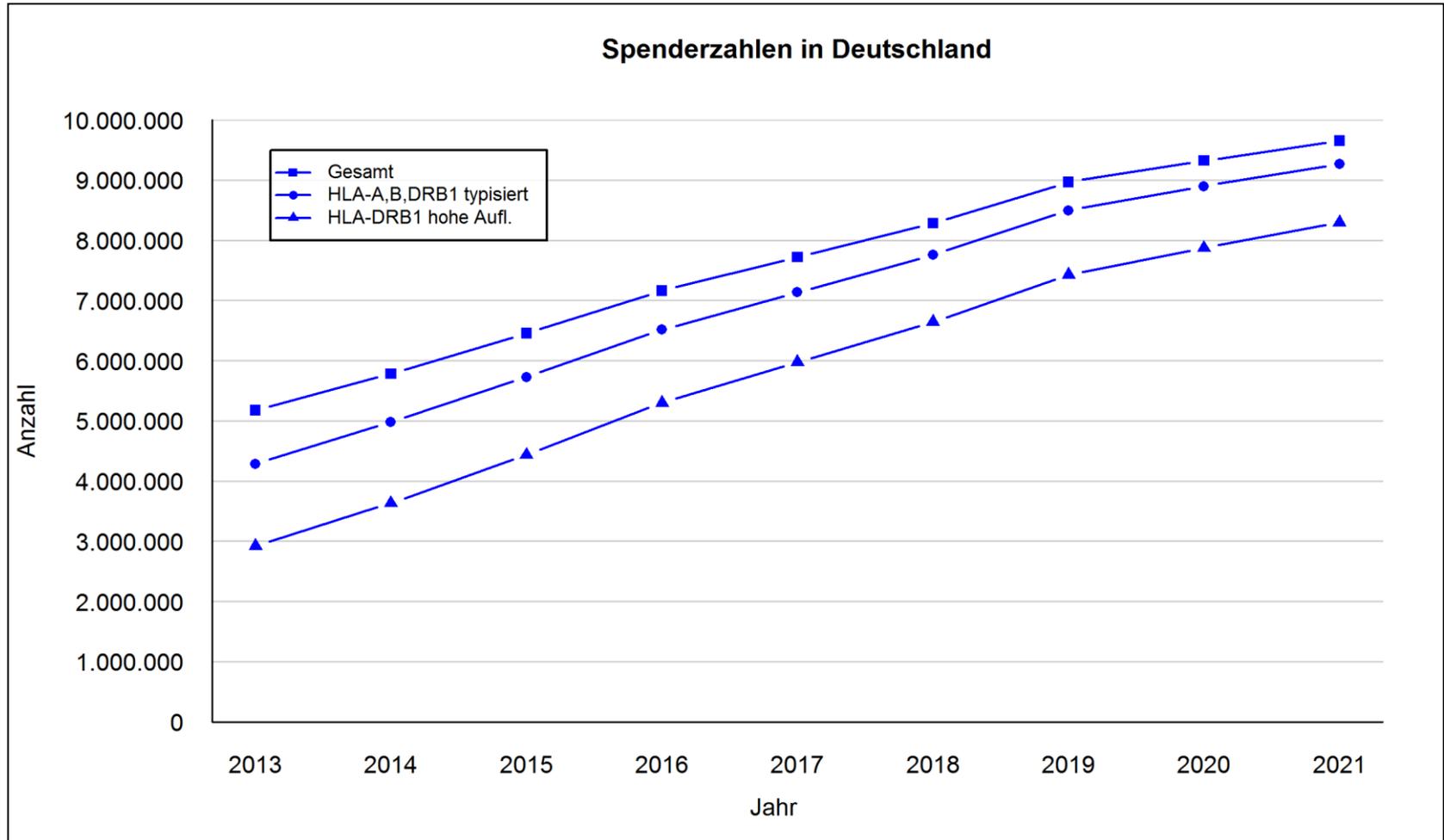


Ein paar Zahlen & Statistiken

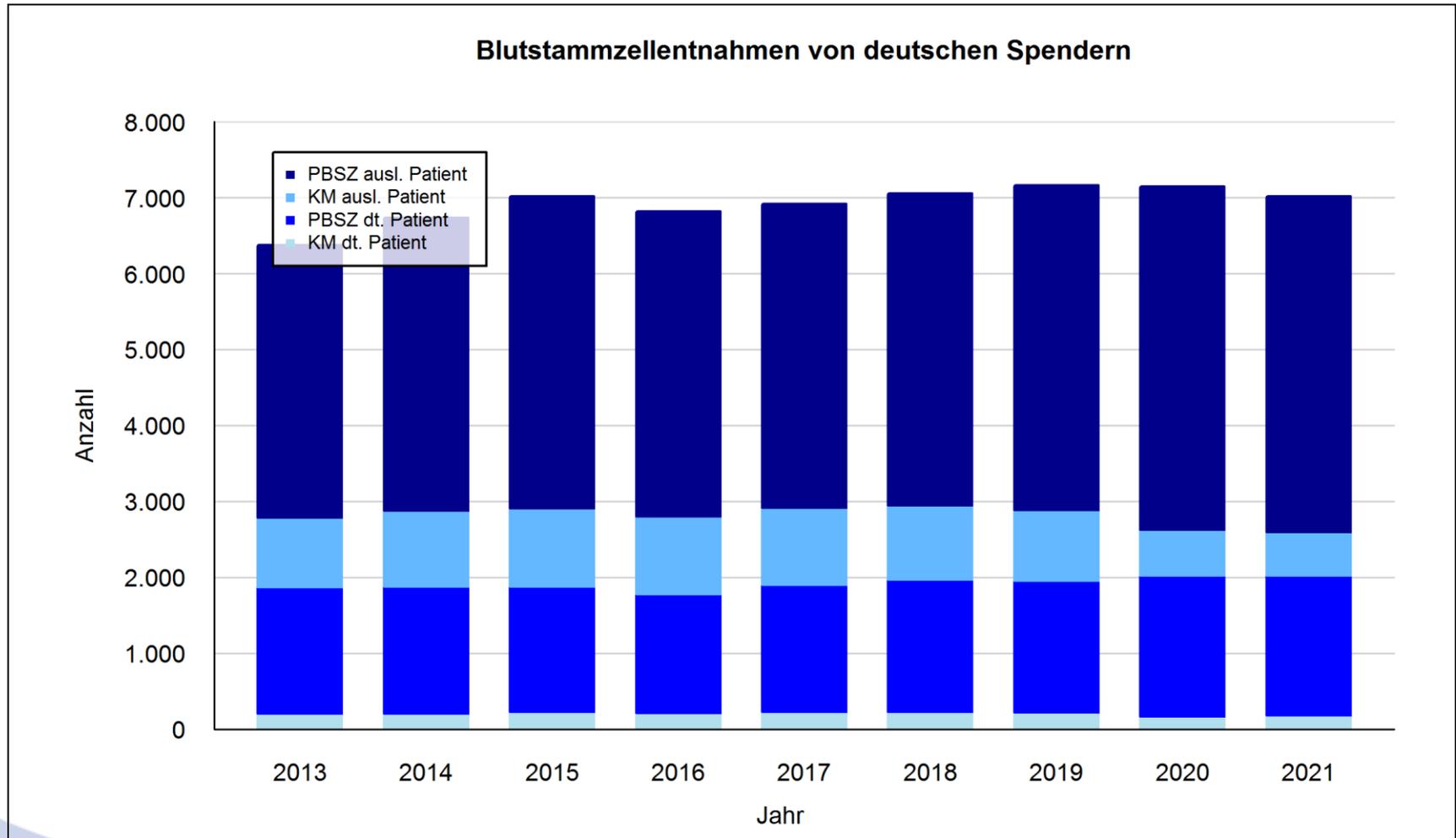
- Weltweit größtes nationales Zentralregister
- Jährlich rund 36.000 Suchanfragen
- Davon über 3.500 für deutsche Patienten
- Ca. 75% der deutschen Patienten können mit einem deutschen Spender versorgt werden
- Jährlich spenden über 7.000 deutsche Spender für Patienten in aller Welt
- Bei fast 40 % aller weltweiten Transplantationen mit einem nicht verwandten Spender sind Spender aus Deutschland involviert.



ZKRD-Statistik

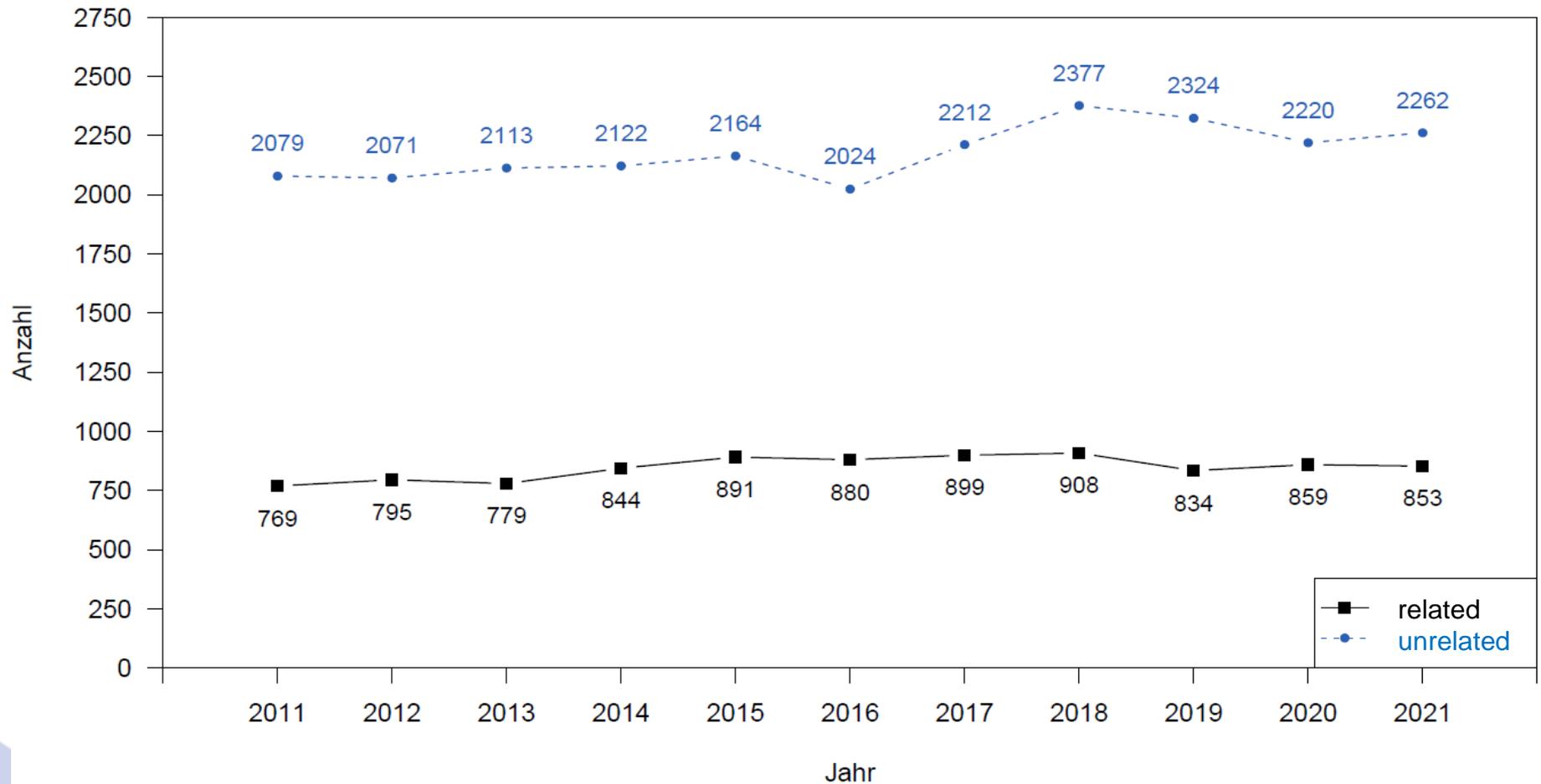


ZKRD-Statistik



Allogeneic HSCT in D – 2011-2021

Related/Unrelated

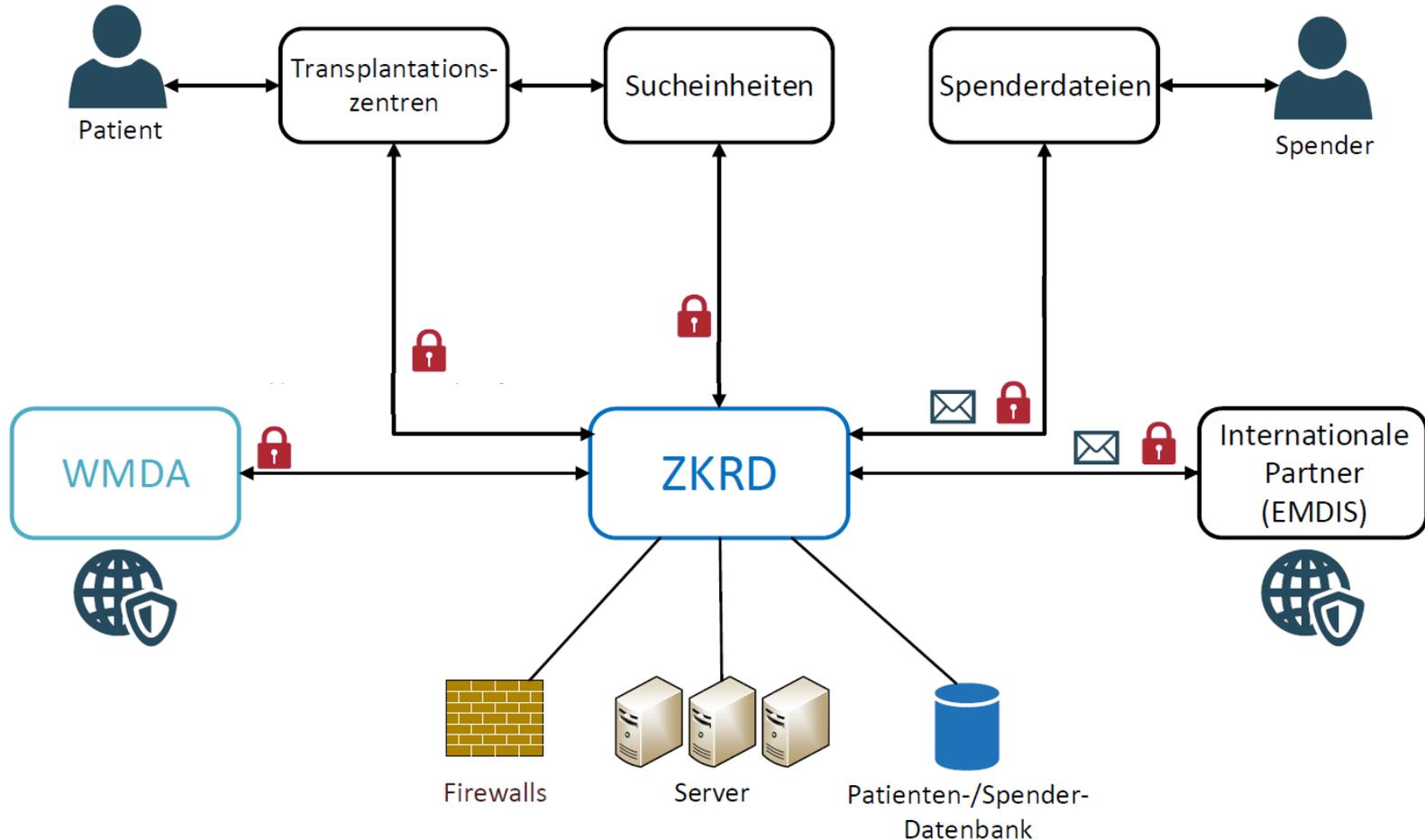


ZKRD und Qualitätssicherung (in der Zentralregisterfunktion)

- Das ZKRD erstellt, monitoriert und überarbeitet
 - die **Deutschen Standards für die nicht verwandte Blutstammzellspende**
 - die **ZKRD's Rules of Operations for International Partners**
- Das ZKRD sichert die Prozesse so ab, dass immer minimum 2 Organisationen an den operativen Vorgängen beteiligt sind (4-Augen-Prinzip)
- Das ZKRD validiert die WHO-Nomenklatur der neu entdeckten HLA-Merkmale
- Das ZKRD akkreditiert und überwacht alle seine nationalen Partner



ZKRD und Datensicherheit



ZKRD und Wissenschaft

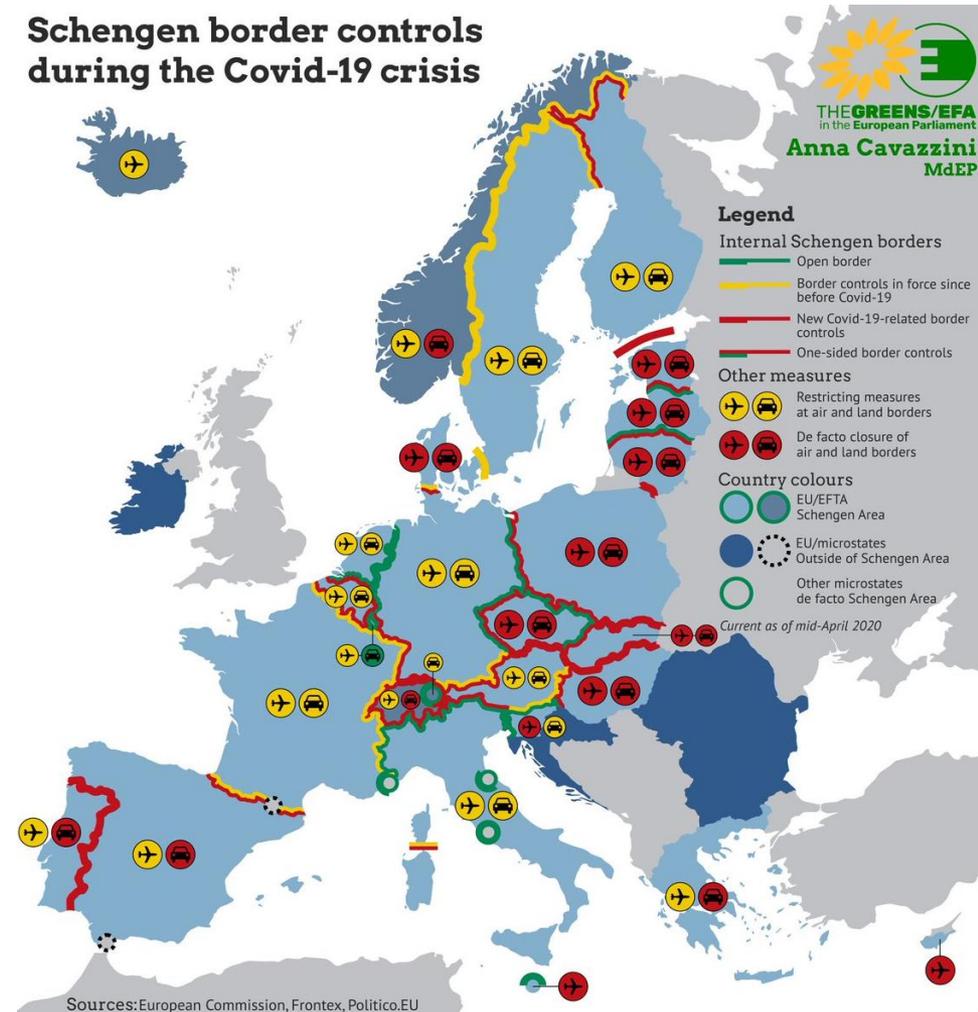
- **Beteiligung an Studien und Guidelines**
 - WMDA HLA Nomenclature Guidelines
Bochtler et al. 2007 und 2013: World Marrow Donor Association guidelines for use of HLA nomenclature and its validation in the data exchange among hematopoietic stem cell donor registries and cord blood banks
 - WMDA Matching Guidelines
Bochtler et al. 2010: World Marrow Donor Association framework for the implementation of HLA matching programs in hematopoietic stem cell donor registries and cord blood banks
- **Register-Studien für andere Register oder die WMDA**
 - Registry Diversity Project
Eberhard et al. 2013: Comparative validation of computer programs for haplotype frequency estimation from donor registry data
 - Matching Validation
This Project is to compare matching algorithms. The project has moved through several stages, matching 1000 patients to 10.000 donors but varying the format of HLA typing data and results required.
- **Projektbezogene Publikationen**
 - GRID Projekt
Neller et al. 2017: Global Registration Identifier for Donors (GRID) of Hematopoietic Stem Cells: Road to Automation and Safety



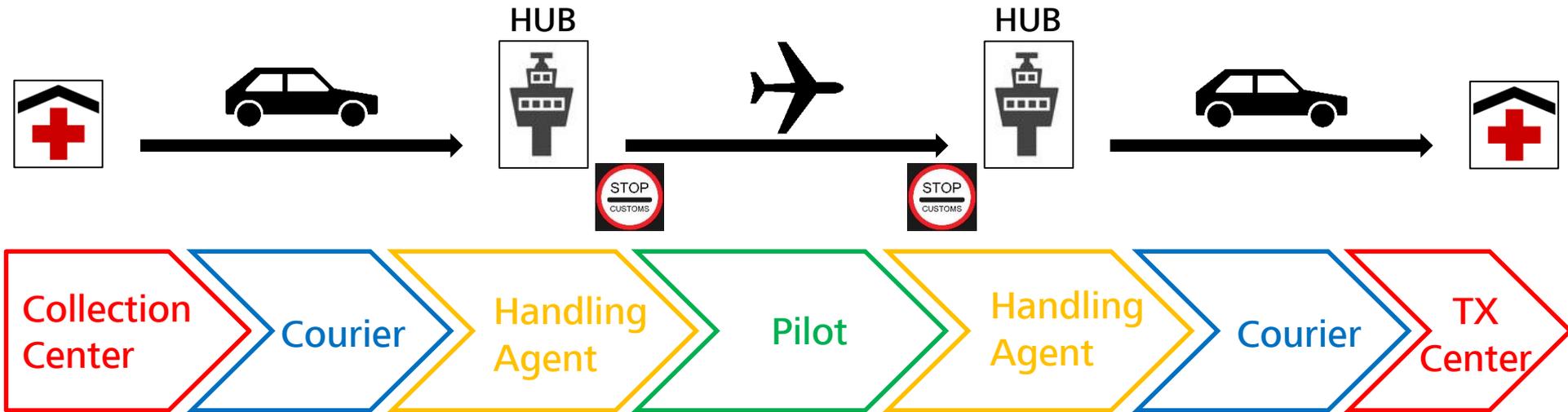
ZKRD und Corona

- 16 März 2020 Aufnahme der Grenzkontrollen in DE zu einigen Nachbarstaaten
- Einreiseverbote in eine Vielzahl von Staaten Einreise aus Nicht-EU Staaten nicht weiter möglich
- Flüge wurden zu 95% gestrichen
- Verbreitete Ausgangssperren

Schengen border controls during the Covid-19 crisis



ZKRD und Corona: Cargo Prozess



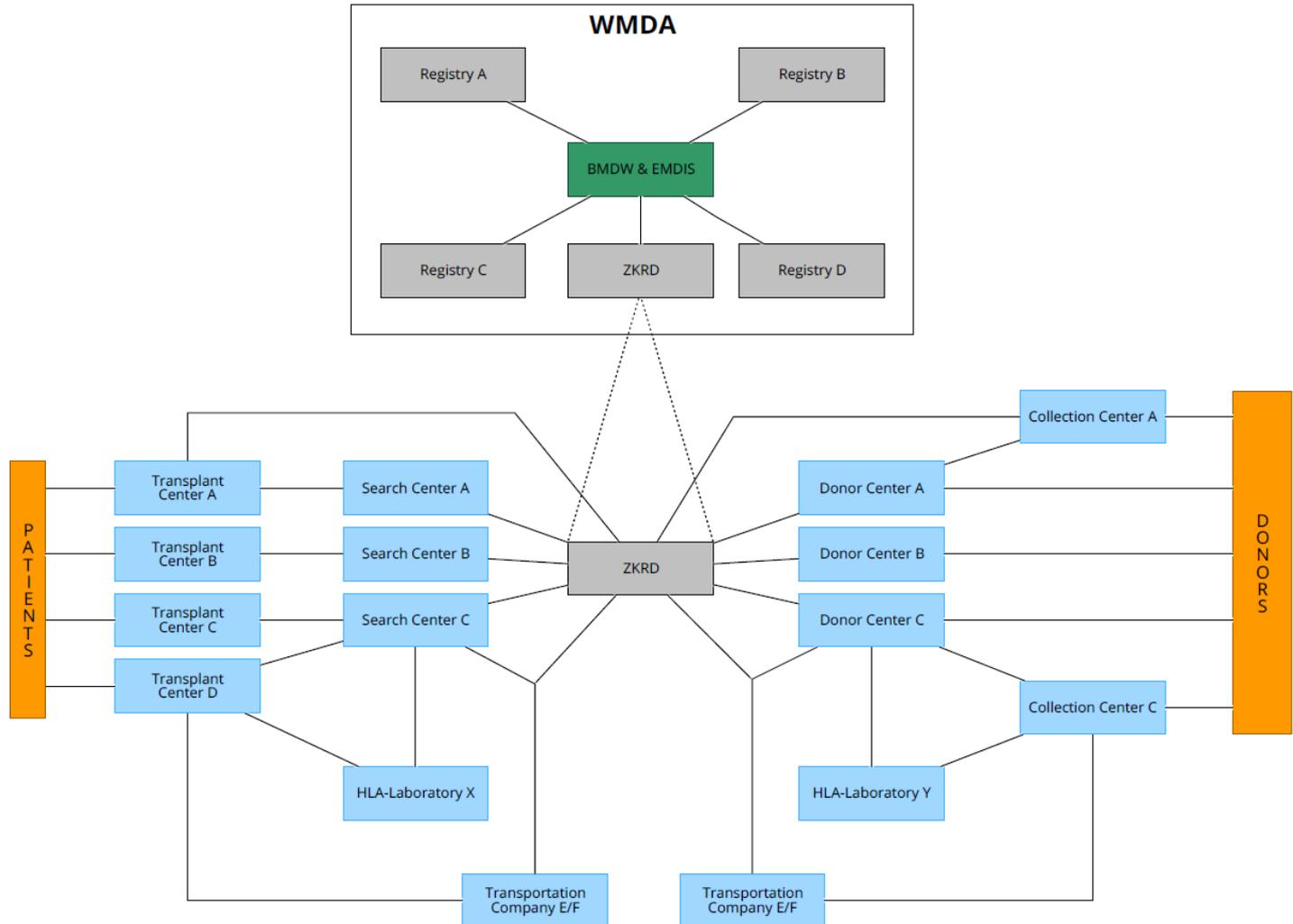
Das internationale BSZS-System...

...der Blutstammzellspender-Register hat sich weltweit zusammengeschlossen und kollaboriert in Form einer Dachorganisation

- Der WMDA = World Marrow Donor Association
 - Gegründet 1988 in Leiden, Niederlande
 - In 2021 ca. 41 Mio. registrierte unverwandte Fremdspender und ca. 811.000 Nabelschnurbluteinheiten
 - Vereint 104 Organisationen in 61 Ländern
 - 91 % der Fremdspender sind nach WMDA-Standards akkreditiert/qualifiziert
 - Vision: Patients worldwide have equal access to high quality cells for transplantation from donors whose rights and safety are protected.
- Die WMDA besteht aus freiwilligen Mitgliedern aus den partizipierenden Registern, die über Arbeitsgruppen organisiert sind und vom WMDA Office konzertiert und unterstützt werden.
- Zusätzlich weitere Tätigkeiten wie die Organisation des World Marrow Donor Days, Webinare, Ausrichten von Konferenzen, Unterstützung neuer Register, etc.



Technische & Organisat. Verbindung



Weltweites Non-profit System

- Alle Register und Spenderdateien weltweit sind Non-profit Organisationen
- Einzig Labore und Transporteure sind kommerziell tätig
- Die Organisationen finanzieren sich weltweit über (einzeln oder in Kombination)
 - Vollständige staatliche Finanzierung
 - Staatliche Förderung
 - Spenden
 - Dienstleistungsgebühren und Krankenversicherungsgelder



Internationale Standardisierung

am Beispiel der GRID: Global Registration Identifier for Donors

Observation	Problem	Could GRID improve or eliminate problem?
Use of two or more IDs on forms and product bags (e.g. local ID for foreign donors)	confusion of the different IDs and inaccurate mapping of the corresponding (donor) registry; no traceability	eliminate by defined GRID-format and checksum
Use of local IDs on shipped samples.	no assignment possible at TC lab	eliminate by defined GRID-format
Different IDs between product bag and notification of donor clearance	incorrect ID through manual entry of notification of donor clearance	improve by checksum

#	Structure	Examples
1	ZZZZZZZ	1001764, 1036396
2	AR-ZZZZZZ	AR-000181, AR-030194
3	ATZ...	AT609, AT38668
4	AUZZZZZ-ZZZZ-Z	AU4023-1671-5, AU2003-1470-6
5	SDZ...D	SI6465D, SI1650D
6	Z...	103922, 1698478

A WMDA						B Germany					
E1		E2			E3	E1		E2			E3
9999	0000	1234	5678	930	6939	1230	0001	2345	615		
ION	(former) identifier + leading zeros			checksum	ION	DCN	(former) identifier + leading zeros			checksum	

- Weltweit standardisiertes Format der Spender-ID (19 Stellen, E1;E2;E3)
- Möglichkeit für Länderspezifika (DCN)
- Fehlerpotential dramatisch reduziert
- Digitalisierung enorm gefördert, bzw. manuelle Übertragung reduziert
- Gleichzeitige Einführung von Barcoding, wo immer möglich

→ Prozessqualität und Sicherheit von Spender und Patient enorm gesteigert.

Datenschutz: Patienten-Spender-Kontakt

Deutschland:

- ZKRD als neutrale Instanz zw. Patient und Spender
- Anonymisierte Briefe ohne Hinweis auf persönliche Daten erlaubt
- Aufhebung der Anonymität frühestens 2 Jahre nach 1. TX per Antrag möglich, inkl. vollständiger Aufklärung von Patient und Spender

Weltweit:

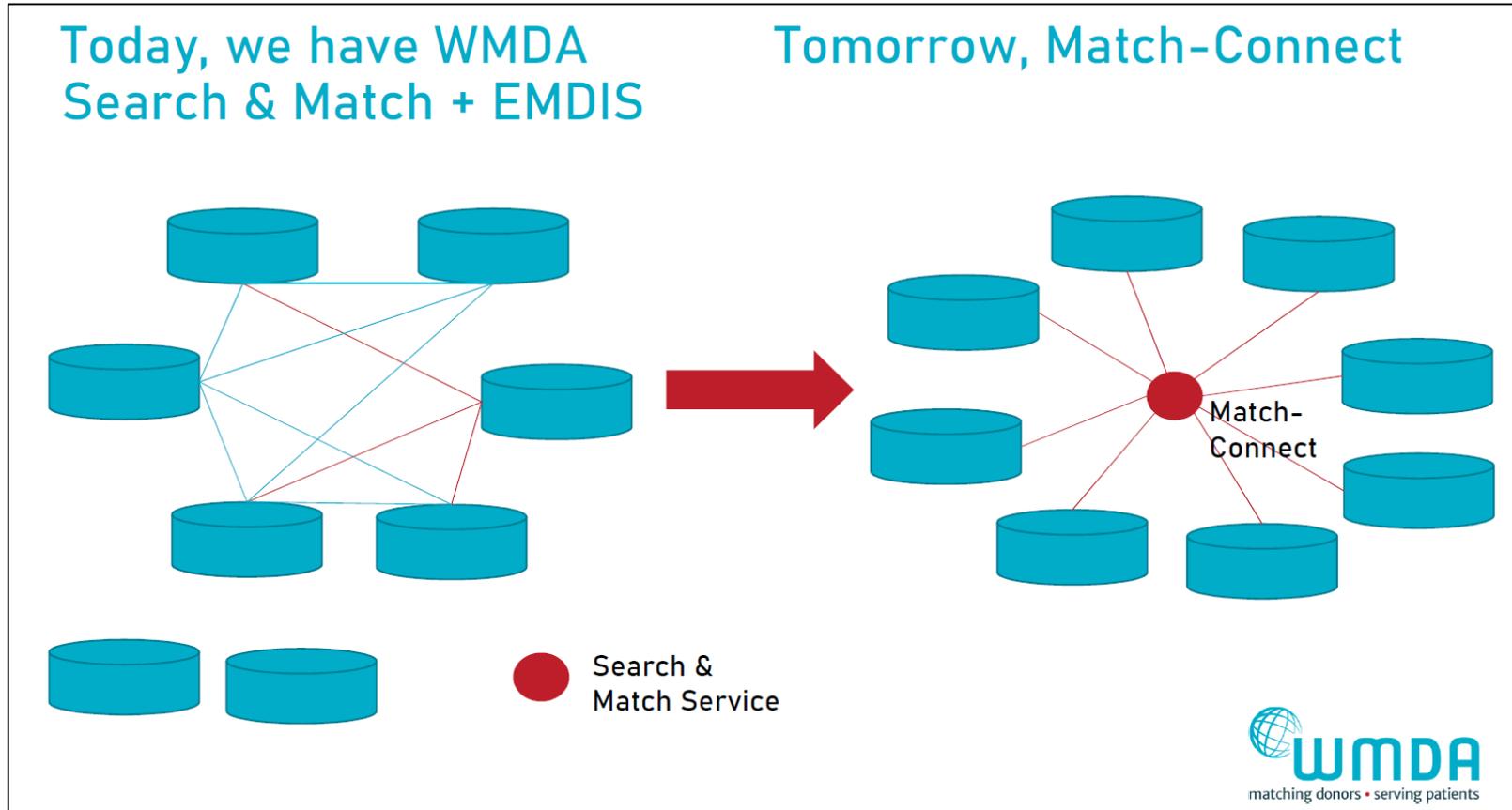
- Länderspezifische Gesetze, Regularien und Standards

Beispiele:

- Generelles Kontaktverbot: Finnland
- Anonymer Kontakt (Brief): Frankreich, Italien, Spanien
- Eimaliger anonymer Kontakt: Niederlande, Schweiz
- Aufhebung der Anonymität möglich, Fristen aber unterschiedlich: USA



Herausforderungen (1)



Internationale Standardisierung und erleichterte Zugangsmöglichkeit

VS

Datensicherheit und Datenschutz

Herausforderungen (2)

Spenderauswahl / Ethnizitäten

Für unterschiedliche ethnische Gruppen sind in verschiedenen Ländern unterschiedliche Modelle/Daten von Haplotyp-Frequencies (HF) vorhanden

Nationale HF vs ethnisch adjustierbare HF vs Welt-HF?

Herausforderungen (3)

Neue Therapieformen

- Nabelschnurblut
- Haploidente Transplantation
- CAR-T Zellen
- Gentherapie
- ...



Viel Potential in Forschung, klinischen Studien und Zulassungsstudien.

→ Hier trifft ein etabliertes System (30 Jahre ZKRD) auf neue und vielversprechende Therapien.

Chancen: Transformation zu gewohnter Standardisierung und Sicherheit

Risiken: Aufbau neue Systeme und finanzielle Konkurrenz um eigentlich medizinische Fragestellungen



Zusammenfassung

- Das deutsche wie auch das weltweite System der Blutstammzellspende ist stark standardisiert und auf höchste Qualität der Blutstammzellspende ausgerichtet
- Das weltweit gleiche Ziel in Kombination mit der „kleinen“ Branche bringt eine sehr starke Verbundenheit, die auch Situationen wie eine weltweite Pandemie meistern lassen
- Datenschutz und Datensicherheit sind Dauerthemen, die große Herausforderungen in der Zukunft bringen
- Stetig wachsende internationale Standardisierungen (v.a. auch technische) bringen z.T. Herausforderungen für lang etablierte nationale Systeme



Literaturverzeichnis

- Deutscher Konsensus 2021 zur Spenderauswahl für die allogene Stammzelltransplantation (2021), Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e. V. (DAG-HSZT), https://www.dag-kbt.de/Leitlinie_zur_allogenen_SCT.html
- Marsh, S.G.E. Nomenclature for factors of the HLA system, update April 2010; 2010 Dec;76(6):501-8. doi: 10.1111/j.1399-0039.2010.01551.x
- Zentrales Knochenmarkspender-Register Deutschland (ZKRD): Jahresbericht 2021. <https://www.zkrd.de/jahresberichte/>
- Deutsches Register für Stammzelltransplantationen (DRST): Jahresbericht 2021. <https://www.drst.de/drst/download/jb2021.pdf>
- Bochtler et al. 2007 und 2013: World Marrow Donor Association guidelines for use of HLA nomenclature and its validation in the data exchange among hematopoietic stem cell donor registries and cord blood banks
- Bochtler et al. 2010: World Marrow Donor Association framework for the implementation of HLA matching programs in hematopoietic stem cell donor registries and cord blood banks
- Eberhard et al. 2013: Comparative validation of computer programs for haplotype frequency estimation from donor registry data; Aug;82(2):93-105. doi: 10.1111/tan.12160
- Bochtler et al. 2016: A comparative reference study for the validation of HLA-matching algorithms in the search for allogeneic hematopoietic stem cell donors and cord blood units; Jun;87(6):439-48. doi: 10.1111/tan.12817. Epub 2016 May 24
- Neller et al. 2017: Global Registration Identifier for Donors (GRID) of Hematopoietic Stem Cells: Road to Automation and Safety; Nov;44(6):407-413. doi: 10.1159/000485040
- WMDA Meeting 2022, Leiden: Match-Connect Steering Committee, presentation 2022-10-17



Fragen?



**Grenzen
überwinden –
Leben verbinden**