

Aanbevelingen selectie gematchte onverwante stamceldonoren

HLA Werkgroep Nederland / HOVON SCT werkgroep HLA subgroep

Versie 1.0, 30-8-2018

Dr. A. van der Meer, Radboud UMC, Nijmegen
Dr. A.E.C. Broers, Erasmus MC, Rotterdam
Dr. C.E.M. Voorter, MUMC, Maastricht
Dr. D.L. Roelen, LUMC, Leiden
Dr. E. Spierings, UMCU, Utrecht
Dr. E. Meijer, VUMC, Amsterdam
Drs. J.A.E. Somers, Sanquin, Amsterdam
Dr. L.B. Bungener, UMCG, Groningen
Dr. L. Wieten, MUMC, Maastricht
Dr. M. Oudshoorn, Stichting MATCHIS, Leiden
Drs. M. Braakman, Stichting MATCHIS, Leiden
Dr. N.M. Lardy, Sanquin, Amsterdam
Drs. P. van Balen, LUMC, Leiden
Dr. W.T.N. Swelsen, Sanquin, Amsterdam

Aanbevelingen selectie gematchte onverwante stamceldonoren

Algemeen.....	4
Uitgangsvragen en aanbevelingen	5
Vraag 1: Wat is de minimale resolutie van de HLA typering bij ontvanger en donor?	7
Aanbeveling	7
Onderbouwing.....	7
Vraag 2: Welke loci moeten minimaal getypeerd worden?.....	9
Aanbeveling	9
Onderbouwing.....	9
Vraag 3: Op welke loci moet minimaal gematcht worden?	10
Aanbeveling	10
Onderbouwing.....	10
HLA-A, -B, -C en -DRB1	10
HLA-DQB1.....	10
HLA-DRB3/4/5	10
HLA-DPB1	11
Vraag 4: Welke mismatches zijn acceptabel wanneer er geen 10/10 gematchte patiënt-donor combinatie beschikbaar is?	13
Aanbeveling 1	13
Onderbouwing.....	13
Aanbeveling 2	13
Onderbouwing.....	13
Aanbeveling 3	14
Onderbouwing.....	14
Aanbeveling 4	14
Onderbouwing.....	14
Aanbeveling 5	14
Onderbouwing.....	14
Vraag 5: Wanneer moeten HLA antistoffen bepaald worden?.....	16
Aanbeveling	16
Onderbouwing.....	16
Vraag 6: Wat is geldigheidsduur van de HLA antistofbepaling?.....	17
Aanbeveling	17
Onderbouwing.....	17

Vraag 7: Wat is de prioritering van non-HLA variabelen (leeftijd/ Cytomegalovirus/geslacht/AB0)?.....	18
Aanbeveling	18
Onderbouwing.....	18
Bloedgroep.....	18
Cytomegalovirus (CMV) serostatus.....	18
Leeftijd	18
Geslacht.....	19
Vraag 8: Wat is de prioritering van alternatieve stamcelbronnen bij afwezigheid van een 10/10 gematchte donor?	20
Aanbeveling	20
Onderbouwing.....	20
Literatuur.....	21
Afkortingen.....	26
Accordering	27

Algemeen

Dit document beschrijft aanbevelingen bij de selectie van HLA (Humane Leukocyten Antigenen) gematchte onverwante donoren (Matched Unrelated Donor; MUD) ten behoeve van stamceltransplantaties (SCT). Bij het opstellen van deze Nederlandse aanbevelingen is een hogere waarde gehecht aan de Europese data. Uitkomsten uit Amerikaanse en Japanse studies zijn wel in de overwegingen meegenomen, maar zijn wegens etnische verschillen en mogelijk andere behandelprotocollen met een lagere relevantie geclassificeerd. Bij het kiezen van een onverwante donor dient altijd overleg plaats te vinden met een HLA expert van een laboratorium geaccrediteerd door de European Federation for Immunogenetics (EFI). Typeringen en HLA antistof analyses dienen uitgevoerd te worden in een door EFI geaccrediteerd laboratorium. De uiteindelijke verantwoordelijkheid voor de donorkeuze ligt bij het (waarnemend) hoofd van het transplantatieprogramma en zal mede bepaald worden door het type conditionering en het wel of niet verrichten van een vorm van T-cel depletie.

Dit document zal jaarlijks gereviseerd worden door de subgroep HLA van de HOVON (Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland) SCT Werkgroep en mede bekrachtigd worden door de HLA Werkgroep Nederland en de SCT Werkgroep van HOVON.

Uitgangsvragen en aanbevelingen

Vraag 1:

Wat is de minimale resolutie van de HLA typering bij ontvanger en donor?

Aanbeveling: Zowel de ontvanger als de uiteindelijk geselecteerde donor moeten tenminste getypeerd worden op het 2^e veld niveau met uitsluiting van alle bekende null allelen.

Vraag 2:

Welke loci moeten minimaal getypeerd worden?

Aanbeveling: De ontvanger en de uiteindelijk geselecteerde donor moeten tenminste getypeerd worden op HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 en -DPB1.

Vraag 3:

Op welke loci moet minimaal gematcht worden?

Aanbeveling: Matching moet plaatsvinden op de loci HLA-A, -B, -C, -DRB1 en -DQB1, waarbij gestreefd moet worden naar een 10/10 match. HLA-DPB1 is geen verplichte factor in de matching.

Vraag 4:

Welke mismatches zijn acceptabel wanneer er geen 10/10 gematchte patiënt-donor combinatie beschikbaar is?

Aanbeveling 1: Wat betreft HLA-A, -B, -C en -DRB1 loci dient de keuze voor de mismatch niet gebaseerd te worden op basis van het locus van de mismatch. Er is namelijk geen onomstotelijk bewijs dat mismatches op één van deze vier loci meer of minder permissible zijn dan de andere. Mogelijk ligt dat anders voor HLA-DQB1.

Aanbeveling 2: Een HLA-C*03:03/03:04 mismatch mag als een 9/10 permissible mismatch geassocieerd worden.

Aanbeveling 3: Een HLA-DRB1*14:01/14:54 mismatch mag als een 9/10 permissible mismatch geassocieerd worden.

Aanbeveling 4: In situaties waarin de transplantatie arts het afstotingsrisico beschouwt als zeer beperkt of afwezig, verdient het de voorkeur om de mismatch te leggen op een eventueel aanwezig homozygoot locus in de ontvanger.

Aanbeveling 5: Een HLA klasse I mismatch die leidt tot een negatieve Cytotoxische T Lymfocyt precursor (CTLp) frequentie mag als permissible beschouwd worden. Het uitvoeren van een CTLp assay heeft daarom een meerwaarde met betrekking tot het bepalen van de meest geschikte HLA klasse I mismatch. Indien er tijd is en het lab voldoende expertise bezit, dan mag deze assay uitgevoerd worden. De assay is echter complex en duurt lang.

Vraag 5:

Wanneer moeten HLA antistoffen bepaald worden?

Aanbeveling: Bij een kleine kans op een 10/10 gematchte donor moeten HLA klasse I en II antistoffen bepaald worden voorafgaande aan de donorselectie. Bij voorkeur dient een donor geselecteerd te worden waartegen de ontvanger geen HLA antistoffen heeft.

Vraag 6:

Wat is geldigheidsduur van de HLA antistofbepaling?

Aanbeveling: de geldigheidsduur van de HLA antistofbepaling is maximaal 30 dagen na monsterafname.

Vraag 7:

Wat is de prioritering van non-HLA variabelen (leeftijd/Cytomegalovirus /geslacht/AB0)?

Aanbeveling: op grond van de beperkte literatuur is geconcludeerd dat er geen aanbeveling voor deze vraag gedaan kan worden.

Vraag 8:

Wat is de prioritering van alternatieve stamcelbronnen bij afwezigheid van een 10/10 gematchte donor?

Aanbeveling: Voor de prioritering van de alternatieve gemismatchte stamcelbronnen wordt geen aanbeveling gedaan. De uiteindelijke verantwoordelijkheid voor de donorkeuze van een van deze stamcelbronnen dient genomen te worden door het (waarnemend) hoofd van het transplantatieprogramma in overleg met een HLA expert van een EFI geaccrediteerd laboratorium. Deze keuze dient te passen bij de karakteristieken van de ontvanger en de lokale expertise met de gekozen stamcelbron.

Vraag 1: Wat is de minimale resolutie van de HLA typering bij ontvanger en donor?

Aanbeveling

Zowel de ontvanger als de uiteindelijk geselecteerde donor moeten tenminste getypeerd worden op het 2^e veld niveau met uitsluiting van alle bekende null allelen.

Onderbouwing

In de literatuur wordt vaak een incorrect gebruik aangetroffen van de term “allelic match”. Genetisch dient deze term gezien te worden als een volledige match op alle nucleotiden van het gehele gen, zowel intronen als exonen, als ook de UTRs (Untranslated Regions). Dit betekent een 4-velden typering zonder ambiguiteiten (e.g. HLA-A*02:01:01:01) (1, 2). Immunologisch gezien zou het te verantwoorden zijn om deze term te degenereren tot een situatie waarin het geproduceerde eiwit in zijn geheel identiek is tussen donor en ontvanger, mits de expressiepatronen van gelijke aard zijn (dus uitsluiting van null alleles etc). Een HLA-A*02:01:01:01 en een HLA-A*02:01:01:03 worden in dat geval als match beschouwd en iedere situatie waarbij er een verschil is tussen donor en ontvanger eiwitten, zoals een HLA-A*02:01 versus HLA-A*02:09, wordt dan formeel gezien als een mismatch. Internationaal (met name in de Verenigde Staten) wordt matching veelal uitgevoerd op hoge resolutie. Deze resolutie beperkt zich tot de antigeen presenterende domeinen (alfa-1 en -2 voor klasse I (exon 2-3) en beta-1 voor klasse II (exon 2) (1, 2). Publicaties vermelden niet altijd welke typeerstrategie exact gebruikt is, hetgeen een juiste inschatting van de waarde van de conclusies bemoeilijkt.

Op dit moment is er geen studie die aantoont dat er een effect is van een aminozuurverschil tussen patiënt en donor buiten de peptide bindende groeve. Er is een beperkt aantal studies die laten zien dat een aminozuurverschil buiten dit gebied voor HLA-DRB1 (*14:01 t.o.v. *14:54) geen effect heeft op de transplantatie uitkomst t.o.v. 10/10 (3, 4). Echter, men dient zich te realiseren dat bij de meeste studies die kijken naar effecten van matching, alleen getypeerd is voor de exonen die coderen voor de peptidebindende groeve en er zodoende ook niet gekeken is naar effecten van verschillen buiten deze groeve. Daar komt nog bij dat de associaties van de HLA genen op allelniveau gelegen zijn, waardoor een verandering buiten de peptide bindende groeve kan leiden tot de aanwezigheid van een ander allel voor een van de andere HLA genen (bv bij HLA-DRB1*14:01 hoort HLA-DRB3*02:24, bij HLA-DRB1*14:54 hoort HLA-DRB3*02:02). Verder heeft E. Petersdorf aangetoond dat HLA matching op haplotype niveau een gunstige invloed heeft op GvHD (Graft-versus-Host Disease) (5) en dat SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms), gecodeerd door het HLA haplotype, maar gelokaliseerd buiten de HLA genen, invloed kunnen hebben op de uitkomsten na transplantatie (6). Door de HLA genen te typeren op allelniveau wordt een betere benadering verkregen van het HLA haplotype, dan wanneer alleen de peptide bindende groeve wordt bepaald. Vandaar de aanbeveling om als minimale resolutie van de HLA typering te typeren op 2^e veld niveau, d.w.z. dat alle aminozuurverschillen volledig in kaart zijn gebracht. Daarnaast is er een aantal allelen bekend, die een verschil hebben buiten het coderende gebied dat leidt tot afwezigheid van expressie van het HLA allel. Dit betreft de zogenaamde null allelen. Omdat dit duidelijk een impact heeft op transplantatie

(7) , moet hiervoor ook getypeerd worden en dient aan- of afwezigheid van alle bekende null allelen bepaald te worden.

Vraag 2: Welke loci moeten minimaal getypeerd worden?

Aanbeveling

De ontvanger en de uiteindelijk geselecteerde donor moeten tenminste getypeerd worden op HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 en -DPB1.

Onderbouwing

Volgens EFI normen versie 7.0 (8) moet tenminste getypeerd worden voor de HLA-A, -B, -C en -DRB1 loci. Het typeren van additionele loci hangt samen met de rol van mismatching op deze loci in relatie tot transplantatie uitkomst. Dit aspect staat beschreven onder vraag 3. Voor alle additionele loci, inclusief HLA-DRB3, -DRB4 en -DRB5, geldt dat het klinische belang niet onomstotelijk is aangetoond, maar dat typeren van deze loci kan helpen bij haplotype matching.

Vraag 3: Op welke loci moet minimaal gematcht worden?

Aanbeveling

Matching moet plaatsvinden op de loci HLA-A, -B, -C, -DRB1 en -DQB1, waarbij gestreefd moet worden naar een 10/10 match. HLA-DPB1 is geen verplichte factor in de matching.

Onderbouwing

HLA-A, -B, -C en -DRB1

Diverse retrospectieve studies zijn uitgevoerd naar de minimale mate van HLA matching geassocieerd met de beste uitkomst (9-14). De resultaten van deze analyses zijn niet eenduidig te interpreteren. Een grote Duitse retrospectieve analyse van 2646 patiënt-donor paren bevestigt dat HLA-A, -B, -C en -DRB1 mismatches gepaard gaan met de hoogste mortaliteit.

Lee *et al.* heeft een analyse verricht onder 3857 patiënt-donor paren vanuit de National Marrow Donor Program (NMDP), waar beenmerg als stamcelbron werd gebruikt (4). Hier bleek een 8/8 (HLA-A, -B, -C, -DRB1) match de minimale mate van matching te zijn. HLA-DPB1 mismatches waren frequent aanwezig in dit cohort (bij 86% van de 8/8 gematchte paren) en hadden geen invloed op overleving (12).

HLA-DQB1

Hoewel er in de door Fürst *et al.* uitgevoerde studie geen statistische significantie werd behaald, waren er aanwijzingen dat één enkele HLA-DQB1 antigeen mismatch een risico factor is voor slechtere transplantatie uitkomst (11). In een NMDP studie (12) had een enkele HLA-DQB1 mismatch echter geen invloed op de overleving. Een analyse in een cohort van 1933 ontvangers van een onverwant perifeer bloed stamceltransplantaat leverde dezelfde resultaten op in die zin dat er geen meerwaarde werd gevonden van HLA-DQB1 matching als er reeds sprake was van een 8/8 match (10). Een HLA-DQB1 mismatch samen met een mismatch op een van de andere loci had in de NMDP studie een klein maar niet significant negatief effect op overleving, hetgeen door resultaten uit andere studies ondersteund wordt (9, 12, 15).

In zijn algemeenheid wordt het analyseren van het effect van HLA-DQB1 (mis)matching op de uitkomst van transplantatie bemoeilijkt door het sterke linkage-disequilibrium met het HLA-DRB1 locus. Daarnaast is aangetoond dat HLA-DQB1 mismatches naast mismatches op andere loci niet geassocieerd zijn met statistisch significanter slechtere overleving (10, 16-18). Er zijn geen uitgebreide studies verricht naar de mogelijke effecten van geïsoleerde HLA-DQA1 mismatches op de uitkomst van hematopoïetische stamceltransplantatie.

HLA-DRB3/4/5

Het effect van matching voor HLA-DRB3/4/5 is niet uitgebreid onderzocht. In veel studies wordt namelijk niet getypeerd voor deze genen. Daarnaast is er minder polymorfisme voor deze allelen. Een match op HLA-DRB1 resulteert bovendien vaak ook in een match op HLA-DRB3/4/5. DRB4 is hierbij de uitzondering omdat hier een null allel vrij frequent voorkomt (HLA-DRB4*01:03:01:02N).

De grootste studie waarin HLA-DRB3/4/5 mismatching is onderzocht is een NMDP 1988-2004 cohort van 3853 patiënten waarin gekeken werd naar het effect van mismatching van de laag tot expressie komende HLA loci HLA-DPB1, -DQB1 en -DRB3/4/5, dit was een groep patiënten met voornamelijk beenmergtransplantaties (94%) (15). In deze groep zaten 409 patiënten met een DRB3/4/5 mismatch en 9 patiënten met 2 mismatches voor DRB3/4/5. Mismatches voor DRB3/4/5 waren in deze studie niet geassocieerd met overleving (Overall Survival; OS), ziektevrije overleving (Disease Free Survival; DFS), recidief, transplant related mortality (TRM) of graad 3-4 acute GvHD. Er was wel een effect van meerdere mismatches van HLA-DRB3/4/5, -DQB1 en -DPB1 op overleving in de 7/8 gematchte groep patiënten.

Een tweede studie onderzocht een cohort van 251 patiënten getransplanteerd tussen 2004 en 2010 met een 10/10 gematchte donor waarvan 52% PBSC (peripheral blood stem cells)transplantaties (19). De meerderheid was gematcht voor DRB3/4/5 (85%), bij 23 patiënten was sprake van een DRB3 mismatch en bij 14 patiënten was sprake van een DRB4 mismatch (geen DRB5 mismatches). DRB3 mismatches hadden geen invloed op overleving, GvHD, DFS en TRM, maar een DRB4 mismatch had wel een significante invloed op overleving, acute GvHD en TRM.

Het effect van matching voor HLA-DRB3/4/5 is niet voldoende onderzocht voor de huidige praktijk van allogene stamceltransplantatie waar voornamelijk met PBSC getransplanteerd wordt.

HLA-DPB1

Voor HLA-DPB1 is er op dit moment geen consensus of er wel of niet gematcht moet worden en op welke wijze er eventueel gematcht zou moeten worden, op allelen of op epitopen. Enerzijds laten diverse studies zien dat mismatches op allel niveau leiden tot lagere relapse, hogere GvHD en afhankelijk van de balans tussen deze is er netto wel of geen effect op de totale overleving (14, 20-26). Anderzijds zijn er een aantal studies waarin geen verschillen gevonden werd tussen DPB1 allel gematchte en niet gematchte transplantaties, mogelijk door een te gering aantal patiënten of een te diverse groep van patiënten (12, 27-31).

Naast de reguliere matching op allel niveau heeft de groep van Fleischhauer epitopen op het DPB1 molecuul gedefinieerd (T-cel epitopen; TCE) op basis waarvan de HLA-DPB1 allelen kunnen worden gegroepeerd. Mismatches binnen de TCE groep zijn in dit geval permissive, daarbuiten non-permissive (32).

Voor de TCE groep matching geldt dat permissive en/of allel matching een betere OS geeft, met minder GvHD en vergelijkbare relapse tov non-permissive TCE matching (14, 31, 33, 34). Verder blijkt allel matching geen verschil in OS te geven ten opzichte van TCE permissiveness. Verschillende studies hebben aangetoond dat er een associatie is tussen HLA-DPB1 mismatches en acute GvHD. Dit gaat gepaard met een verlaagde kans op relapse. De uiteindelijke overleving lijkt niet door DPB1 mismatches te worden beïnvloed (14, 23).

Inmiddels zijn er sterke indicaties dat het TCE model gebaseerd is op verhoogde en verlaagde expressie van de diverse HLA-DPB1 allelen (review (35)), hetgeen past bij de uitkomsten van een eerdere studie waarin een associatie gevonden is tussen overleving en

expressie niveaus van de verschillende HLA-DPB1 allelen (36). Een alternatieve verklaring voor de effecten van HLA-DPB1 mismatches op de transplantatie uitkomsten kan gelegen zijn in de indirecte herkenning van HLA-DPB1 T-cel epitopen (37).

Op grond van bovenstaande en om in de toekomst retrospectieve analyses mogelijk te maken, is de aanbeveling om wel de patiënt en de donor voor HLA-DPB1 te typeren maar matching hiervoor niet als verplicht criterium te gebruiken.

Vraag 4: Welke mismatches zijn acceptabel wanneer er geen 10/10 gematchte patiënt-donor combinatie beschikbaar is?

Onderstaande aanbevelingen zijn niet hiërarchisch vastgelegd. Voorkeuren worden bepaald door diagnose, transplantatieprotocollen en omstandigheden.

Aanbeveling 1

Wat betreft HLA-A, -B, -C en -DRB1 loci dient de keuze voor de mismatch niet gebaseerd te worden op basis van het locus van de mismatch. Er is namelijk geen onomstotelijk bewijs dat mismatches op één van deze vier loci meer of minder permissible zijn dan de andere. Mogelijk ligt dat anders voor HLA-DQB1.

Onderbouwing

Hoewel de studie van Lee *et al.* suggereert dat mismatches op HLA-B en -C mogelijk minder schadelijk zijn dan mismatches op HLA-A en -DRB1 zijn de data daarvan niet overtuigend. Een HLA-C antigeen mismatch is namelijk geassocieerd met een lagere kans op overleving (10, 12, 38) ten opzicht van HLA gematchte paren.

Ook voor niet maligne ziektes geldt dat een mismatch op HLA-A, -B, -C of -DRB1 maar niet op HLA-DQB1 of -DPB1, geassocieerd is met een hogere mortaliteit (16). Deze HLA mismatches zijn daarbij sterk geassocieerd met transplantaatfalen.

Er zijn studies die laten zien dat als er alleen één HLA-DQB1 mismatch aanwezig is er geen significant effect is op transplantatie uitkomst (10, 12). De studie van Fürst *et al.* 2013 levert echter aanwijzingen dat een enkele HLA-DQB1 antigeen mismatch mogelijk tot een slechtere transplantatie-uitkomst kan leiden (11). De sterke DRB1-DQB1 associatie resulteert echter in een beperkte groepsgrootte voor enkelvoudige DQB1 gemismatchte paren. De antigeen mismatches zullen met name voortkomen uit DQB1*03:01/*03:02 mismatches onder de DRB1*04 en de DQB1*02:02/*03:03 onder de DRB1*07. In geval er al een HLA-A, -B, -C of -DRB1 mismatch aanwezig is, geeft een additionele HLA-DQB1 mismatch mogelijk een extra risico (9, 11, 12).

Aanbeveling 2

Een HLA-C*03:03/03:04 mismatch mag als een 9/10 permissible mismatch geclassificeerd worden.

Onderbouwing

Epidemiologische studies hebben de rol van specifieke mismatch combinaties onderzocht op hun rol in SCT uitkomst. Hierbij zijn verschillende benaderingen gebruikt. Het merendeel van de studies is uitgevoerd op niet-Europese cohorten onder conditionerings- en transplantatieprocedures die in zekere mate anders zijn dan de in Nederland gangbare protocollen (bv matching op 4 loci ipv 5).

Een studie van Fernandez-Vina *et al.* heeft aangetoond dat transplantaties met een HLA-C*03:03 versus *03:04 mismatch dezelfde transplantatie uitkomst geven als 8/8 gematchte paren (38). In een studie onder patiënten met 'reduced-intensity' conditionering (RIC) was HLA-C*03:03/03:04 niet geassocieerd met een betere transplantatie uitkomst wanneer deze vergeleken werd met andere 7/8 gematchte transplantaties (28).

Aanbeveling 3

Een HLA-DRB1*14:01/14:54 mismatch mag als een 9/10 permissible mismatch geassocieerd worden.

Onderbouwing

Voor DRB1*14:01 versus *14:54 mismatches gelden in de 9/10 setting wellicht soortgelijke principes als voor HLA-C*03:03/*03:04 (4). De rol van deze mismatches als additionele mismatch is niet onderzocht. Het is dan ook niet bekend of deze mismatches wel of geen (additionele) rol spelen in 8/10 situaties.

Aanbeveling 4

In situaties waarin de transplantatie arts het afstotingsrisico beschouwd als zeer beperkt of afwezig, verdient het de voorkeur om de mismatch te leggen op een eventueel aanwezig homozygoot locus in de ontvanger.

Onderbouwing

Voor alle benaderingen om de permissible mismatch te definiëren, geldt dat men zich conceptueel richt op de cellulaire immuunrespons afkomstig van de donor, gericht tegen de ontvanger. Voor elke benadering geldt dan ook theoretisch dat de richting van de mismatch (GvH; Graft-versus-Host of HvG; Host-versus-Graft) een effect zou moeten hebben op transplantatie uitkomst. In een studie van Hurley *et al.* is in een groep van 2.687 myeloablatieve transplantaties met onverwante donors in patiënten met een maligne ziekte gekeken naar het effect van de richting van de mismatches op transplantatie uitkomsten (39). Een GvH mismatch heeft in dit cohort inderdaad hetzelfde transplantatie risico als een 7/8 mismatch in beide richtingen. Beide hebben een significant slechtere ziekte vrije overleving dan een transplantatie met een 8/8 gematchte donor. Voor een 7/8 HvG mismatch geldt dat er een verminderde risico op GvHD is zonder toename van relapse of verminderde kans op het aanslaan van het transplantaat vergeleken met een 7/8 mismatch in beide richtingen. Dit suggereert dat een dergelijk biologisch principe ook van kracht is in de 9/10 situatie. Formeel bewijs hiervoor ontbreekt.

Aanbeveling 5

Een HLA klasse I mismatch die leidt tot een negatieve CTLp frequentie mag als permissible beschouwd worden. Het uitvoeren van een CTLp heeft daarom een meerwaarde met betrekking tot het bepalen van de meest geschikte HLA klasse I mismatch. Indien er tijd is en het lab voldoende expertise bezit, dan mag deze assay uitgevoerd worden. De assay is echter complex en duurt lang.

Onderbouwing

De CTLp en HTLp (Helper T Lymfocyt precursor) testen zijn testen die de T-cel reactiviteit tegen vreemd HLA kan meten. De beschikbaarheid van technische expertise om deze assay correct uit te kunnen voeren is van essentieel belang.

Roosnek *et al.* toonden in 1993 aan dat deze assay een waarde kan hebben voor het definiëren van de optimale donor (40). In deze studie overleden vijf van de 6 patiënten met een hoge CTLp binnen 120 dagen na SCT, voornamelijk ten gevolge van GvHD graad IV. In de groep met lage of niet-detecteerbare CTLp frequenties was dit 2 van de 10. Latere studies suggereerden dat de CTLp frequentie en de CTLp dosis geassocieerd zijn met

overleving terwijl HTLp frequenties een relatie met chronische GvHD hebben (41). Ook in diverse Nederlandse studies is de CTLp assay in staat gebleken te discrimineren tussen permissible en non-permissible HLA-A, -B of -C mismatches, maar niet voor DRB1/DQB1 mismatches (42). Uitgebreidere studies op patiënten met één klasse I mismatch (9/10) bevestigden dat een negatieve CTLp test een significant verminderde kans op mortaliteit na transplantatie geeft vergeleken met HLA klasse I mismatch met een positieve CTLp test (43, 44). De kans op mortaliteit van patiënten met één klasse I mismatch en negatieve CTLp test is vergelijkbaar met de kans op mortaliteit bij 10/10 HLA gematchte paren (44).

Diverse studies in HLA-identieke SCT situaties laten zien dat de CTLp en HTLp assay geen toegevoegde waarde hebben bij related identical sibling transplantaties (45-47). Er is geen bewijs gevonden in de literatuur dat deze assay ook inzetbaar is in 8/10 of lager gematchte ontvanger-donor situaties (pubmed search: "ctlp[All Fields] AND haplo[All Fields]").

Vraag 5: Wanneer moeten HLA antistoffen bepaald worden?

Aanbeveling

Bij een kleine kans op een 10/10 gematchte donor moeten HLA klasse I en II antistoffen bepaald worden voorafgaande aan de donorselectie. Bij voorkeur dient een donor geselecteerd te worden waartegen de ontvanger geen HLA antistoffen heeft.

Onderbouwing

Voor MUD transplantaties en navelstrengbloed (Umbilical Cord Blood; UCB) transplantaties is reeds aangetoond dat donor specifieke antistoffen (DSA) een rol spelen in de pathofysiologie van graft failure (48, 49). De standaard voor het meten van functionele complement fixerende antistoffen is de CDC (complement-dependent cytotoxicity) kruisproef. Uit multivariate analyse van 1500 SCT patiënten bleek dat een positieve kruisproef een ongeveer 60 keer groter relatief risico geeft op graft failure (50). Voor DSA bepalingen in solid phase assays is niet eenduidig bekend welk afkappunt gehanteerd moet worden voor het classificeren van DSA. Chang *et al.* hebben laten zien dat een MFI (Mean Fluorescence Intensity) waarde > 2000 sterk geassocieerd is met een slechte transplantaatfunctie en een waarde > 10.000 met transplantaat falen. In dit cohort werd echter geen gebruik gemaakt van posttransplantatie cyclofosfamide (PTCy) maar van farmacologische immuunsuppressie in combinatie met antithymocytenoglobuline (ATG) in het GIAC protocol (GCSF-stimulatie van de donor; 'Intensieve immunosuppressie met post-transplantatie Ciclosporine A, mycophenolate mofetil, and kortdurend methotrexaat; ATG toegevoegd aan de conditionering ter voorkoming van GvHD en ondersteuning van engraftment; en een Combinatie van PBSC en beenmerg allografts) (51).

Doorgaans wordt bij aanwezigheid van DSA gezocht naar een andere donor. Gladstone *et al.* verzamelden 9 patiënten met DSA waarbij geen andere donor beschikbaar was (52). Na desensitisatie werd een transplantatie uitgevoerd die succesvol was met goede engraftment bij 8 van de 9 patiënten. Bij 1 patiënt bleek het niet mogelijk voldoende reductie van DSA te bewerkstelligen en werd afgezien van transplantatie.

Ook antistoffen tegen HLA-DPB1 lijken van invloed op de engraftment. Uit een retrospectieve case-control studie bleek dat 24% van de non-engrafting patiënten DSA had in tegenstelling tot 1% in de controles (53). In 6 van de 9 non-engrafting patiënten betrof dit antistoffen tegen HLA-DPB1.

Vraag 6: Wat is geldigheidsduur van de HLA antistofbepaling?

Aanbeveling

De geldigheidsduur van de HLA antistofbepaling is maximaal 30 dagen na monsterafname.

Onderbouwing

De aanwezigheid van HLA antistoffen is zeer dynamisch. Enerzijds worden patiënten in de aanloop naar een stamceltransplantatie regelmatig blootgesteld aan lichaamsvreemd HLA ten gevolge van de toediening van trombocytransfusies. Anderzijds vindt er een continue afvoer van antistoffen plaats onder invloed van “recycling” door FcRn receptoren met een concentratieafhankelijke halfwaardetijd van ongeveer 3 weken (54, 55). Op basis van deze feiten en gewogen tegen de praktische aspecten, wordt de geldigheid van een antistofbepaling op 30 dagen gesteld. Hiermee wordt het risico van de mogelijke vorming van nieuwe HLA antistoffen in de periode tussen de laatste analyse en de transplantatie geaccepteerd.

Indien een ontvanger (alsnog) antistoffen ontwikkelt tegen de geselecteerde donor, beslist de behandelend arts op basis van ziektebeeld en beschikbaarheid van alternatieve donoren in overleg met een HLA expert van een EFI geaccrediteerd laboratorium of er wel of niet voor een andere donor gekozen wordt.

Vraag 7: Wat is de prioritering van non-HLA variabelen (leeftijd/ Cytomegalovirus/geslacht/AB0)?

Aanbeveling

Op grond van de beperkte literatuur is geconcludeerd dat er geen aanbeveling voor deze vraag gedaan kan worden.

Onderbouwing

Bloedgroep

Kimura *et al.* analyseerden het effect van bloedgroep (AB0) verschil op uitkomst parameters in een cohort van 5549 patiënt-donor paren in de registry van het Japan Marrow Donor programma (56). Zowel minor als major mismatches hadden een significante invloed op OS, non-relapse mortality (NRM) en GvHD. Hoewel minder uitgesproken, werd hetzelfde waargenomen door Kollman *et al.* in de recente CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research) analyse naar het effect van donor karakteristieken op OS (13). Weliswaar werd dit effect alleen gezien in de trainingsset met 6349 patiënt-donor paren (transplantatie periode van 1988 en 2006) en niet in het recentere validatie cohort (transplantatie periode van 2007 tot 2011; 4690 patiënt-donor paren).

Cytomegalovirus (CMV) serostatus

Zowel in de EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation) risico score (57) als in de CIBMTR analyse van Kollman *et al.* (13) is de CMV serostatus van de donor geen sterke risicofactor voor uitkomst na SCT. Kollman laat zien dat CMV seropositieve patiënten een duidelijk verhoogd risico op mortaliteit hebben vergeleken met CMV seronegatieve patiënten (13). Bij de CMV seronegatieve patiënten speelt de serostatus van de donor geen enkele rol. Een single center analyse onder 955 patiënt-donor paren is geheel in lijn met de CIBMTR gegevens (58). In deze single center studie werden alle patiënten voorbehandeld met ATG. In deze specifieke setting bleek een slechtere overleving onder de CMV seropositieve patiënten getransplanteerd met een seronegatieve donor in vergelijking met een seropositieve patiënt-donor combinatie. Dit laatste is in lijn met niet-gepubliceerde ervaringen vanuit centra waar enige vorm van T-cel depletie wordt toegepast bij HLA identieke donor transplantaties.

Leeftijd

Er zijn de laatste jaren enkele retrospectieve analyses gepubliceerd die laten zien dat leeftijd van de donor van invloed is op de uitkomst na transplantatie, zowel bij gebruik van onverwante HLA-gematchte donoren (13) als bij het GIAC T-cell replete haploidentieke donor protocol (59). Dergelijke data zijn niet beschikbaar voor het PTCy T-cell replete haploidentieke (HAPLO) donor programma. De analyse van Kollman *et al.* toont dat bij onverwante HLA-gematchte patiënt-donor paren de uitkomst het beste is als gebruik gemaakt wordt van donoren met een leeftijd van 18-32 jaar (13). Met elke stijging van 10 jaar neemt de hazard ratio voor overall mortaliteit toe met 5.5%. Wang *et al.* hebben in een cohort van 1210 HAPLO patiënt-donor paren een soortgelijke analyse verricht en ook hier kwam donor leeftijd (<30 jaar), maar ook geslacht (man) naar voren als een sterk

voorspellende factor voor NRM en OS (59). Een kleine retrospectieve analyse in een cohort van 185 patiënt-donor paren liet in de setting van PTCy T-cell replete HAPLO SCT geen effect van donor leeftijd (< of > 45 jaar) zien (60).

Geslacht

In de situatie van onverwante donor transplantaties is een patiënt-donor man-vrouw combinatie lange tijd als een risicofactor naar voren gekomen (57). In de al eerder genoemde recente analyse door Kollman *et al.* is het geslacht geen duidelijke risicofactor voor OS (13). In het GIAC protocol kwam geslacht (man) naar voren als een sterke positief voorspellende factor voor NRM en OS (59).

Vraag 8: Wat is de prioritering van alternatieve stamcelbronnen bij afwezigheid van een 10/10 gematchte donor?

Aanbeveling

Voor de prioritering van de alternatieve gemismatchte stamcelbronnen wordt geen aanbeveling gedaan. De uiteindelijke verantwoordelijkheid voor de donorkeuze van een van deze stamcelbronnen dient genomen te worden door het (waarnemend) hoofd van het transplantatieprogramma in overleg met een HLA expert van een EFI geaccrediteerd laboratorium. Deze keuze dient te passen bij de karakteristieken van de ontvanger en de lokale expertise met de gekozen stamcelbron.

Onderbouwing

Naast een HLA gematchte onverwante donor kan er gekozen worden een transplantatie met stamcellen afkomstig van andere bronnen, zoals van een gemismatchte onverwante donor (MMUD), van een HAPLO donor of van een UCB. De huidige literatuur biedt nog te weinig aanknopingspunten om een prioritering in deze bronnen aan te brengen. Grote retrospectieve analyses laten geen groot verschil in uitkomst zien wanneer gebruik gemaakt wordt van UCB versus een MMUD (61, 62). Een recente ontwikkeling op het gebied van HAPLO transplantaties plaatst deze optie in een heel nieuw perspectief. Bij deze nieuwe vorm van transplanteren wordt het door Baltimore ontwikkelde regime gebruikt, waarbij het toedienen van hoge doseringen cyclofosfamide vroeg na transplantatie (dag +3 en +4) een selectieve T-cel depletie bewerkstelligt met behoud van infectieuze immuniteit (63, 64). Een tweetal recent gepubliceerde retrospectieve analyses toont aan dat HAPLO transplantaties gebruik makend van PTCy uitkomsten genereren die equivalent zijn aan die na 10/10 respectievelijk 8/8 MUD transplantaties (65, 66). De studie van Bashey *et al.* (65) betreft een single center analyse naar de uitkomst van HLA identieke sibling transplantaties, 10/10 gematchte onverwante donor transplantaties en HAPLO familiedonor transplantaties. Opvallend is dat in deze studie de NRM, de relapse incidentie en de DFS gelijk zijn in alle groepen. De analyse van Ciurea (66) omvat enkel AML (Acute Myeloide Leukemie) patiënten en wel 1982 ontvangers van 8/8 MUD transplantaties en 192 ontvangers van HAPLO familiedonor transplantaties. Deze studie toont een hogere relapse incidentie na HAPLO transplantaties, een lagere NRM en een gelijke OS ten opzichte van MUD transplantaties. Uit een derde retrospectieve single center analyse komt naar voren dat HAPLO transplantaties met PTCy tot een betere OS leiden dan UCB transplantaties en mogelijk gelijkwaardig zijn aan HLA identieke sibling transplantaties (67). Een kanttekening bij deze analyse betreft de kleine aantallen en het verschil in GvHD profylaxe. Zo werden de ontvangers van een HLA identieke sibling transplantatie behandeld met ciclosporine en methotrexaat, terwijl de ontvangers van een (M)MUD en UCB transplantaat tevens behandeld werden met ATG. ATG toegepast in de conditionering voorafgaande aan UCB transplantaties leidt tot een slechtere overleving met name door een toename van infectieuze mortaliteit (68). Indien een UCB transplantatie zonder ATG wordt toegepast, lijken de resultaten gelijkwaardig aan die na HAPLO transplantaties, zo laat een vergelijking van twee fase II studies zien; een fase III studie is momenteel gaande (69).

Literatuur

1. Marsh SG, Albert ED, Bodmer WF, Bontrop RE, Dupont B, Erlich HA, et al. Nomenclature for factors of the HLA system, 2010. *Tissue Antigens*. 2010;75(4):291-455.
2. Marsh SG, Albert ED, Bodmer WF, Bontrop RE, Dupont B, Erlich HA, et al. An update to HLA nomenclature, 2010. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(5):846-8.
3. Pasi A, Crocchiolo R, Bontempelli M, Carcassi C, Carella G, Crespiatico L, et al. The conundrum of HLA-DRB1*14:01/*14:54 and HLA-DRB3*02:01/*02:02 mismatches in unrelated hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46(7):916-22.
4. Xiao Y, Lazaro AM, Masaberg C, Haagenson M, Vierra-Green C, Spellman S, et al. Evaluating the potential impact of mismatches outside the antigen recognition site in unrelated hematopoietic stem cell transplantation: HLA-DRB1*1454 and DRB1*140101. *Tissue Antigens*. 2009;73(6):595-8.
5. Petersdorf EW, Malkki M, Gooley TA, Martin PJ, Guo Z. MHC haplotype matching for unrelated hematopoietic cell transplantation. *PLoS Med*. 2007;4(1):e8.
6. Petersdorf EW, Malkki M, Horowitz MM, Spellman SR, Haagenson MD, Wang T. Mapping MHC haplotype effects in unrelated donor hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2013;121(10):1896-905.
7. Elsner HA, Blasczyk R. Immunogenetics of HLA null alleles: implications for blood stem cell transplantation. *Tissue Antigens*. 2004;64(6):687-95.
8. EFI SaQAC. Standards for histocompatibility & immunogenetics testing http://www.efi-web.org/fileadmin/user_upload/Website_documenten/EFI_Committees/Standards_Committee/2017-10-31_Standards_version_7.pdf; European Federation for Immunogenetics; 2017 [cited 2018 13-Jan].
9. Petersdorf EW, Anasetti C, Martin PJ, Gooley T, Radich J, Malkki M, et al. Limits of HLA mismatching in unrelated hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2004;104(9):2976-80.
10. Woolfrey A, Klein JP, Haagenson M, Spellman S, Petersdorf E, Oudshoorn M, et al. HLA-C antigen mismatch is associated with worse outcome in unrelated donor peripheral blood stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17(6):885-92.
11. Furst D, Muller C, Vucinic V, Bunjes D, Herr W, Gramatzki M, et al. High-resolution HLA matching in hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective collaborative analysis. *Blood*. 2013;122(18):3220-9.
12. Lee SJ, Klein J, Haagenson M, Baxter-Lowe LA, Confer DL, Eapen M, et al. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood*. 2007;110(13):4576-83.
13. Kollman C, Spellman SR, Zhang MJ, Hasebroek A, Anasetti C, Antin JH, et al. The effect of donor characteristics on survival after unrelated donor transplantation for hematologic malignancy. *Blood*. 2016;127(2):260-7.
14. Pidala J, Lee SJ, Ahn KW, Spellman S, Wang HL, Aljurf M, et al. Nonpermissive HLA-DPB1 mismatch increases mortality after myeloablative unrelated allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2014;124(16):2596-606.
15. Fernandez-Vina MA, Klein JP, Haagenson M, Spellman SR, Anasetti C, Noreen H, et al. Multiple mismatches at the low expression HLA loci DP, DQ, and DRB3/4/5 associate with adverse outcomes in hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2013;121(22):4603-10.
16. Horan J, Wang T, Haagenson M, Spellman SR, Dehn J, Eapen M, et al. Evaluation of HLA matching in unrelated hematopoietic stem cell transplantation for nonmalignant disorders. *Blood*. 2012;120(14):2918-24.
17. Passweg JR, Schanz U, Chalandon Y, Gungor T, Baldomero H, Heim D, et al. High-resolution HLA matching in unrelated donor transplantation in Switzerland: differential impact of class I and class II mismatches may reflect selection of nonimmunogenic or weakly immunogenic DRB1/DQB1 disparities. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(9):1201-5.

18. Spellman SR, Eapen M, Logan BR, Mueller C, Rubinstein P, Setterholm MI, et al. A perspective on the selection of unrelated donors and cord blood units for transplantation. *Blood*. 2012;120(2):259-65.
19. Detrait M, Morisset S, Chalandon Y, Yakoub-Agha I, Dufosse F, Labalette M, et al. Suggestive evidence of a role of HLA-DRB4 mismatches in the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with HLA-10/10-matched unrelated donors: a French-Swiss retrospective study. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(10):1316-20.
20. Petersdorf EW, Gooley T, Malkki M, Anasetti C, Martin P, Woolfrey A, et al. The biological significance of HLA-DP gene variation in haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol*. 2001;112(4):988-94.
21. Loiseau P, Esperou H, Busson M, Sghiri R, Tamouza R, Hilarius M, et al. DPB1 disparities contribute to severe GVHD and reduced patient survival after unrelated donor bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2002;30(8):497-502.
22. Shaw BE, Potter MN, Mayor NP, Pay AL, Smith C, Goldman JM, et al. The degree of matching at HLA-DPB1 predicts for acute graft-versus-host disease and disease relapse following haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2003;31(11):1001-8.
23. Shaw BE, Gooley TA, Malkki M, Madrigal JA, Begovich AB, Horowitz MM, et al. The importance of HLA-DPB1 in unrelated donor hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2007;110(13):4560-6.
24. Ludajic K, Balavarca Y, Bickeboller H, Pohlreich D, Kouba M, Dobrovolna M, et al. Impact of HLA-DPB1 allelic and single amino acid mismatches on HSCT. *Br J Haematol*. 2008;142(3):436-43.
25. Shaw BE, Mayor NP, Russell NH, Apperley JF, Clark RE, Cornish J, et al. Diverging effects of HLA-DPB1 matching status on outcome following unrelated donor transplantation depending on disease stage and the degree of matching for other HLA alleles. *Leukemia*. 2010;24(1):58-65.
26. Bettens F, Passweg J, Schanz U, Chalandon Y, Heim D, Gungor T, et al. Impact of HLA-DPB1 haplotypes on outcome of 10/10 matched unrelated hematopoietic stem cell donor transplants depends on MHC-linked microsatellite polymorphisms. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18(4):608-16.
27. Gagne K, Loiseau P, Dubois V, Dufosse F, Perrier P, Dormoy A, et al. Is there any impact of HLA-DPB1 disparity in 10/10 HLA-matched unrelated hematopoietic SCT? Results of a French multicentric retrospective study. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(2):232-6.
28. Verneris MR, Lee SJ, Ahn KW, Wang HL, Battiwalla M, Inamoto Y, et al. HLA Mismatch Is Associated with Worse Outcomes after Unrelated Donor Reduced-Intensity Conditioning Hematopoietic Cell Transplantation: An Analysis from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(10):1783-9.
29. Pan Z, Yuan X, Li Y, Wu X, Zhu W, Bao X, et al. Dynamic Detection of Anti-Human Leukocyte Antigen (HLA) Antibodies but not HLA-DP Loci Mismatches Can Predict Acute Graft-versus-Host Disease and Overall Survival in HLA 12/12-Matched Unrelated Donor Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Hematological Malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(1):86-95.
30. Burt C, Parker A, McQuaker G, Copland M, Brierley C, Little AM, et al. In a 12-allele analysis HLA-DPB1 matching is associated with improved OS in leukaemic and myelodysplastic patients receiving myeloablative T-cell-depleted PBSCT from unrelated donors. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(5):657-63.
31. Crocchiolo R, Zino E, Vago L, Oneto R, Bruno B, Pollichieni S, et al. Nonpermissive HLA-DPB1 disparity is a significant independent risk factor for mortality after unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2009;114(7):1437-44.
32. Fleischhauer K, Shaw BE, Gooley T, Malkki M, Bardy P, Bignon JD, et al. Effect of T-cell-epitope matching at HLA-DPB1 in recipients of unrelated-donor haemopoietic-cell transplantation: a retrospective study. *Lancet Oncol*. 2012;13(4):366-74.

33. Zino E, Frumento G, Markt S, Sormani MP, Ficara F, Di Terlizzi S, et al. A T-cell epitope encoded by a subset of HLA-DPB1 alleles determines nonpermissive mismatches for hematologic stem cell transplantation. *Blood*. 2004;103(4):1417-24.
34. Fleischhauer K, Fernandez-Vina MA, Wang T, Haagenson M, Battiwalla M, Baxter-Lowe LA, et al. Risk associations between HLA-DPB1 T-cell epitope matching and outcome of unrelated hematopoietic cell transplantation are independent of HLA-DPA1. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(9):1176-83.
35. Fleischhauer K, Shaw BE. HLA-DP in unrelated hematopoietic cell transplantation revisited: challenges and opportunities. *Blood*. 2017;130(9):1089-96.
36. Petersdorf EW, Malkki M, O'HUigin C, Carrington M, Gooley T, Haagenson MD, et al. High HLA-DP Expression and Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med*. 2015;373(7):599-609.
37. Thus KA, Ruizendaal MT, de Hoop TA, Borst E, van Deutekom HW, Te Boome L, et al. Refinement of the definition of permissible HLA-DPB1 mismatches with predicted indirectly recognizable HLA-DPB1 epitopes. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(11):1705-10.
38. Fernandez-Vina MA, Wang T, Lee SJ, Haagenson M, Aljurf M, Askar M, et al. Identification of a permissible HLA mismatch in hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2014;123(8):1270-8.
39. Hurley CK, Woolfrey A, Wang T, Haagenson M, Umejiego J, Aljurf M, et al. The impact of HLA unidirectional mismatches on the outcome of myeloablative hematopoietic stem cell transplantation with unrelated donors. *Blood*. 2013;121(23):4800-6.
40. Roosnek E, Hogendijk S, Zawadzinski S, Speiser D, Tiercy JM, Helg C, et al. The frequency of pretransplant donor cytotoxic T cell precursors with anti-host specificity predicts survival of patients transplanted with bone marrow from donors other than HLA-identical siblings. *Transplantation*. 1993;56(3):691-6.
41. Keever-Taylor CA, Passweg J, Kawanishi Y, Casper J, Flomenberg N, Baxter-Lowe LA. Association of donor-derived host-reactive cytolytic and helper T cells with outcome following alternative donor T cell-depleted bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1997;19(10):1001-9.
42. van der Meer A, Joosten I, Schattenberg AV, de Witte TJ, Allebes WA. Cytotoxic T-lymphocyte precursor frequency (CTLp-f) as a tool for distinguishing permissible from non-permissible class I mismatches in T-cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol*. 2000;111(2):685-94.
43. Heemskerk MB, Cornelissen JJ, Roelen DL, van Rood JJ, Claas FH, Doxiadis II, et al. Highly diverged MHC class I mismatches are acceptable for haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2007;40(3):193-200.
44. Joris MM, Lankester AC, von dem Borne PA, Kuball J, Bierings M, Cornelissen JJ, et al. Translating in vitro prediction of cytotoxic T cell alloreactivity to hematopoietic stem cell transplantation outcome. *Transpl Immunol*. 2014;30(2-3):59-64.
45. Wang XN, Taylor PR, Skinner R, Jackson GH, Proctor SJ, Hedley D, et al. T-cell frequency analysis does not predict the incidence of graft-versus-host disease in HLA-matched sibling bone marrow transplantation. *Transplantation*. 2000;70(3):488-93.
46. van der Meer A, Allebes WA, Voorter CE, van den Berg-Loonen EM, Schattenberg AV, de Witte TJ, et al. Helper and cytotoxic T cell precursor frequencies are not predictive for development of acute graft-versus-host disease after partially T cell-depleted HLA-identical sibling BMT. *Bone Marrow Transplant*. 1998;22(11):1049-55.
47. Dickinson AM, Sviland L, Wang XN, Jackson G, Taylor PR, Dunn A, et al. Predicting graft-versus-host disease in HLA-identical bone marrow transplant: a comparison of T-cell frequency analysis and a human skin explant model. *Transplantation*. 1998;66(7):857-63.
48. Zhang X, Wang J, Zhou Z, Zhang Y, Liu H, Tong C, et al. The Role of HLA Antibodies in HLA Mismatched Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Transpl*. 2014:245-50.
49. Brand A, Doxiadis IN, Roelen DL. On the role of HLA antibodies in hematopoietic stem cell transplantation. *Tissue Antigens*. 2013;81(1):1-11.

50. Ottinger HD, Rebmann V, Pfeiffer KA, Beelen DW, Kremens B, Runde V, et al. Positive serum crossmatch as predictor for graft failure in HLA-mismatched allogeneic blood stem cell transplantation. *Transplantation*. 2002;73(8):1280-5.
51. Chang YJ, Zhao XY, Xu LP, Zhang XH, Wang Y, Han W, et al. Donor-specific anti-human leukocyte antigen antibodies were associated with primary graft failure after unmanipulated haploidentical blood and marrow transplantation: a prospective study with randomly assigned training and validation sets. *J Hematol Oncol*. 2015;8:84.
52. Gladstone DE, Zachary AA, Fuchs EJ, Luznik L, Kasamon YL, King KE, et al. Partially mismatched transplantation and human leukocyte antigen donor-specific antibodies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19(4):647-52.
53. Spellman S, Bray R, Rosen-Bronson S, Haagenson M, Klein J, Flesch S, et al. The detection of donor-directed, HLA-specific alloantibodies in recipients of unrelated hematopoietic cell transplantation is predictive of graft failure. *Blood*. 2010;115(13):2704-8.
54. Anderson CL, Chaudhury C, Kim J, Bronson CL, Wani MA, Mohanty S. Perspective-- FcRn transports albumin: relevance to immunology and medicine. *Trends Immunol*. 2006;27(7):343-8.
55. Kim J, Hayton WL, Robinson JM, Anderson CL. Kinetics of FcRn-mediated recycling of IgG and albumin in human: pathophysiology and therapeutic implications using a simplified mechanism-based model. *Clin Immunol*. 2007;122(2):146-55.
56. Kimura F, Sato K, Kobayashi S, Ikeda T, Sao H, Okamoto S, et al. Impact of AB0-blood group incompatibility on the outcome of recipients of bone marrow transplants from unrelated donors in the Japan Marrow Donor Program. *Haematologica*. 2008;93(11):1686-93.
57. Gratwohl A. The EBMT risk score. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(6):749-56.
58. Kalra A, Williamson T, Daly A, Savoie ML, Stewart DA, Khan F, et al. Impact of Donor and Recipient Cytomegalovirus Serostatus on Outcomes of Antithymocyte Globulin-Conditioned Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(9):1654-63.
59. Wang Y, Chang YJ, Xu LP, Liu KY, Liu DH, Zhang XH, et al. Who is the best donor for a related HLA haplotype-mismatched transplant? *Blood*. 2014;124(6):843-50.
60. Kasamon YL, Luznik L, Leffell MS, Kowalski J, Tsai HL, Bolanos-Meade J, et al. Nonmyeloablative HLA-haploidentical bone marrow transplantation with high-dose posttransplantation cyclophosphamide: effect of HLA disparity on outcome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(4):482-9.
61. Eapen M, Rocha V, Sanz G, Scaradavou A, Zhang MJ, Arcese W, et al. Effect of graft source on unrelated donor haemopoietic stem-cell transplantation in adults with acute leukaemia: a retrospective analysis. *Lancet Oncol*. 2010;11(7):653-60.
62. Versluis J, Labopin M, Ruggeri A, Socie G, Wu D, Volin L, et al. Alternative donors for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in poor-risk AML in CR1. *Blood Adv*. 2017;1(7):477-85.
63. Ciurea SO, Mulanovich V, Saliba RM, Bayraktar UD, Jiang Y, Bassett R, et al. Improved early outcomes using a T cell replete graft compared with T cell depleted haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18(12):1835-44.
64. Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, Chen AR, Leffell MS, Zahurak M, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(6):641-50.
65. Bashey ZA, Zhang X, Brown S, Jackson K, Morris LE, Holland HK, et al. Comparison of outcomes following transplantation with T-replete HLA-haploidentical donors using post-transplant cyclophosphamide to matched related and unrelated donors for patients with AML and MDS aged 60 years or older. *Bone Marrow Transplant*. 2018.
66. Ciurea SO, Zhang MJ, Bacigalupo AA, Bashey A, Appelbaum FR, Aljitan OS, et al. Haploidentical transplant with posttransplant cyclophosphamide vs matched unrelated donor transplant for acute myeloid leukemia. *Blood*. 2015;126(8):1033-40.

67. Raiola AM, Dominietto A, di Grazia C, Lamparelli T, Gualandi F, Ibatizi A, et al. Unmanipulated haploidentical transplants compared with other alternative donors and matched sibling grafts. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(10):1573-9.
68. Pascal L, Tucunduva L, Ruggeri A, Blaise D, Ceballos P, Chevallier P, et al. Impact of ATG-containing reduced-intensity conditioning after single- or double-unit allogeneic cord blood transplantation. *Blood.* 2015;126(8):1027-32.
69. Brunstein CG, Fuchs EJ, Carter SL, Karanes C, Costa LJ, Wu J, et al. Alternative donor transplantation after reduced intensity conditioning: results of parallel phase 2 trials using partially HLA-mismatched related bone marrow or unrelated double umbilical cord blood grafts. *Blood.* 2011;118(2):282-8.

Afkortingen

AML:	Acute myeloïde leukemie
ATG:	antithymocytenglobuline
CDC:	Complement-Dependent Cytotoxicity
CIBMTR:	Center for International Blood and Marrow Transplant Research
CMV:	Cytomegalovirus
CTLp:	Cytotoxische T Lymfocyt precursor
DFS:	Disease Free Survival
DSA:	Donor Specifieke Antistoffen
EBMT:	European Society for Blood and Marrow Transplantation
EFI:	European Federation for Immunogenetics
GIAC:	<u>G</u> CSF-stimulatie van de donor; Intensieve immunosuppressie met post-transplantatie Ciclosporine A, mycophenolate mofetil, en kortdurend methotrexaat; <u>A</u> TG toegevoegd aan de conditioning ter voorkoming van GvHD en ondersteuning van engraftment; <u>C</u> ombinatie van PBSC en een beenmerg allografts
GvH:	Graft-versus-Host
GvHD:	Graft-versus-Host Disease
HAPLO:	Haploïdentieke
HLA:	Humane Leukocyten Antigenen
HOVON:	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland
HTLp:	Helper T Lymfocyt precursor
HvG:	Host-versus-Graft
MFI:	Mean Fluorescence Intensity
MMUD:	Mismatched MUD (gemismatchte onverwante donor)
MUD:	Matched Unrelated Donor
NMDP:	National Marrow Donor Program
NRM:	Non-Relapse Mortality
OS:	Overall Survival
PBSC:	Peripheral Blood Stem Cells
PTCy:	Posttransplantatie Cyclofosfamide
RIC:	Reduced-Intensity Conditioning
SCT:	Stamceltransplantatie
SNP:	Single Nucleotide Polymorphism
TCE:	T-cell Epitope

Accordering

Gepasseerd in de
HOVON Werkgroep HLA
subgroep

Datum:
8 jan 2019

Dr. E. Meijer
Voorzitter



Gepasseerd in de
HOVON SCT Werkgroep

Datum:
8 jan 2019

Dr. E. Meijer
Voorzitter



Gepasseerd in de
HLA Werkgroep Nederland

Datum:
15 jan 2019

Dr. D.L. Roelen
Voorzitter

