

Leidraad selectie cord blood units voor onverwante stamceltransplantatie

HLA Werkgroep Nederland / HOVON SCT werkgroep HLA subgroep

Versie dd mei 2021

Dr. A. van Beek, LUMC, Leiden
Dr. A. van der Meer, Radboud UMC, Nijmegen
Dr. A.E.C. Broers, Erasmus MC, Rotterdam
Dr. C.L.E. Hazenberg, UMCG, Groningen
Dr. C.E.M. Voorter, MUMC, Maastricht
Dr. D. de Leeuw, Amsterdam UMC locatie VUmc, Amsterdam
Dr. D.L. Roelen, LUMC, Leiden
Dr. E. Spierings, UMCU, Utrecht
Dr. E. Meijer, Amsterdam UMC locatie VUmc, Amsterdam
Dr. G. van Gorkom, MUMC, Maastricht
Drs. J.A.E. Somers, Sanquin, Amsterdam
Dr. L. Morsink, UMCG, Groningen
Dr. L.B. Bungener, UMCG, Groningen
Dr. L. Wieten, MUMC, Maastricht
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

Versie 1.0

Leidraad selectie cord blood units voor onverwante stamceltransplantatie

Inhoudsopgave

Algemeen	3
Uitgangsvragen en aanbevelingen	4
Vraag 1: Ontvanger: welke loci moeten minimaal getypeerd worden en wat is de minimale resolutie van de HLA typering?	8
Vraag 2: CBU: welke loci moeten minimaal getypeerd worden en wat is de minimale resolutie van de HLA typering?	9
Vraag 3: Wanneer moeten HLA antistoffen bepaald worden?	10
Vraag 4: Wat is geldigheidsduur van de HLA antistofbepaling?	11
Vraag 5: Welke factoren zijn van belang bij de keuze voor single of double UCBT?	12
Vraag 6: Wat is de minimale HLA-matchgraad bij single UCBT?	15
Vraag 7: Wat is de minimale HLA-matchgraad bij double UCBT?	17
Vraag 8: Wat is de prioritering van TNC en HLA matchgraad?	19
Vraag 9: Moet het CD34 getal bij de selectie worden betrokken?	20
Vraag 10: Zijn er andere factoren met betrekking tot HLA compatibiliteit die in overweging moeten worden genomen bij de selectie, i.e KIR-liganden, NIMA/IPA?	21
Vraag 11: Welke overige variabelen dienen bij de selectie betrokken te worden en wat is de prioritering?	24
Vraag 12: Wat is de prioritering van alternatieve stamcelbronnen bij afwezigheid van 4/8 gemaatchte CBUs?	26
Vraag 13: Wat is de optimale selectiestrategie van CBUs voor patiënten met niet-maligne aandoeningen?	27
Literatuur	28
Afkortingen	32

Algemeen

Dit document beschrijft aanbevelingen bij de selectie van eenheden navelstrengbloed (cord blood unit; CBU) voor onverwante navelstrengbloedtransplantatie (UCBT). Deze Nederlandse aanbevelingen zijn gebaseerd op Europese en Amerikaanse data. Uitkomsten uit Japanse studies zijn vanwege etnische verschillen en mogelijk andere behandelprotocollen niet in de overwegingen meegenomen bij de vragen die betrekking hebben op de HLA matchgraad.

Bij het kiezen van een CBU 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 selectie van een specifieke CBU ligt bij het (waarnemend) hoofd van het transplantatieprogramma.

Vraag 1 t/m 12 hebben betrekking op de selectie van CBU's voor patiënten met maligne hematologische ziekten. In vraag 13 worden de verschillen in beleid beschreven die van toepassing zijn bij de selectie van CBU's voor patiënten met niet-maligne aandoeningen.

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:

Ontvanger: welke loci moeten minimaal getypeerd worden en wat is de minimale resolutie van de HLA typering?

Aanbeveling 1: De ontvanger moet tenminste getypeerd worden op HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 en -DPB1.

Aanbeveling 2: De ontvanger moet tenminste getypeerd worden op het 2e veld niveau met uitsluiting van alle bekende null allelen.

Vraag 2

CBU: welke loci moeten minimaal getypeerd worden en wat is de minimale resolutie van de HLA typering?

Aanbeveling 1:

CBU's moeten voor selectie tenminste getypeerd zijn op HLA-A, -B en -DRB1 en bij voorkeur ook voor HLA-C.. Daarnaast dienen alle loci getypeerd te worden waartegen HLA-antistoffen zijn aangetoond.

Aanbeveling 2:

CBU's moeten voor selectie tenminste getypeerd zijn op het HLA-A en -B locus op laagresolutie niveau, waarbij de resolutie hoog genoeg is om serologische split antigenen te kunnen bepalen en op het DRB1 locus op hoogresolutie (P groep niveau; identieke aminozuurvolgorde in de eiwitbindende groeve) of op G groep niveau (identieke nucleotidevolgorde van de voor de eiwitbindende groeve coderende exonen) met uitsluiting van null allelen.

Vraag 3

Wanneer moeten HLA antistoffen bepaald worden?

Aanbeveling: Antistoffen tegen HLA klasse I en II moeten bepaald worden voorafgaande aan de CBU selectie met inachtneming van de geldigheidsduur van de bepaling . Bij voorkeur dient een CBU geselecteerd te worden waartegen de ontvanger geen HLA antistoffen heeft.

Vraag 4

Wat is geldigheidsduur van de HLA antistofbepaling?

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

Vraag 5

Welke factoren zijn van belang bij de keuze voor single of double UCBT?

Aanbeveling 1: De minimaal vereiste TNC dosis voor single UCBT is $3.0 \times 10^7/\text{kg}$.

Aanbeveling 2: De minimaal vereiste TNC voor double UCBT is $2.0 \times 10^7/\text{kg}$ per CBU.

Aanbeveling 3: Op basis van beschikbare literatuur kan geen aanbeveling gedaan worden over de behandeling van voorkeur. De verantwoordelijkheid voor de keus voor een single of double UCBT ligt bij het (waarnemend) hoofd van het transplantatieprogramma. Deze keus dient te passen bij de karakteristieken van de ontvanger en bij de beschikbare opties voor CBU selectie.

Vraag 6

Wat is de minimale HLA-matchgraad bij single UCBT?

Aanbeveling: Matching moet plaatsvinden op tenminste HLA-A, -B en -DRB1 volgens de conventionele match criteria (HLA-A en -B loci: op serologisch split niveau, DRB1 locus op hoogresolutie (P groep) niveau of G groep niveau met uitsluiting van null allelen. De vereiste matchgraad is minimaal 4/6 (conventioneel) en bij voorkeur tenminste een 4/8 match op hoogresolutie (P groep) niveau of G groep niveau met uitsluiting van null allelen op de loci HLA-A, -B, -C en -DRB1.

Vraag 7

Wat is de minimale HLA-matchgraad bij double UCBT?

Aanbeveling 1: Matching moet plaatsvinden op tenminste HLA-A en -B (serologisch split niveau) en op DRB1 (hoogresolutie, P-groep niveau of G groep niveau met uitsluiting van null allelen). De vereiste matchgraad is minimaal 4/6 (conventioneel) en bij voorkeur tenminste een 4/8 match op hoogresolutie (P groep) niveau of G groep niveau met uitsluiting van null allelen op de loci HLA-A, -B, -C en -DRB1.

Aanbeveling 2: Voor beide eenheden moeten dezelfde selectiecriteria gehanteerd worden.

Vraag 8

Wat is de prioritering van TNC en HLA matchgraad?

Aanbeveling 1: Single UCBT: Een verhoging van TNC boven de minimaal vereiste waarde van $3.0 \times 10^7/\text{kg}$ lijkt geen meerwaarde te hebben. Als aan deze minimale voorwaarde is voldaan, dient gestreefd te worden naar de beste matchgraad met een minimum van 4/6 conventioneel en 4/8 op hoge resolutie.

Overweeg double UCBT of een alternatieve stamcelbron als bij een TNC van $3.0 \times 10^7/\text{kg}$ een minimale hoogresolutie matchgraad van 4/8 niet gerealiseerd kan worden.

Aanbeveling 2: Double UCBT: Op basis van beschikbare literatuur is geen aanbeveling te doen over de balans tussen TNC en matchgraad op hoogresolutie niveau, als aan de minimale voorwaarden is voldaan.

Vraag 9

Moet het CD34 getal bij de selectie worden betrokken?

Aanbeveling: Het CD34+ getal, gemeten voor cryopreservatie, dient bij de selectie betrokken worden, mits aan de minimale voorwaarden voor TNC en HLA matchgraad is voldaan. Bij voorkeur dient een CD34+ getal van $<0.7 \times 10^5/\text{kg}$ vermeden te worden.

Vraag 10

Zijn er andere factoren met betrekking tot HLA compatibiliteit die in overweging moeten worden genomen bij de selectie, i.e. KIR-liganden, NIMA/IPA?

Aanbeveling 1: Het aantal studies is beperkt en niet eenduidig genoeg om een aanbeveling te doen over het belang van selecteren van een CBU op basis van KIR-ligand of ligand-ligand.

Aanbeveling 2: Er wordt geen aanbeveling gedaan over het gebruik van NIMA/IPA.

Vraag 11

Welke overige variabelen dienen bij de selectie betrokken te worden en wat is de prioritering?

Aanbeveling: Als er meerdere CBU's beschikbaar zijn die voldoen aan de minimale criteria van celdosis, HLA matchgraad en CD34 getal en daarbij gelijkwaardig zijn aan elkaar, kunnen de volgende factoren bij de selectie betrokken worden: RBC depletie, gecryopreserveerd volume, Netcord-FACT accreditatie en leeftijd. Op basis van beschikbare literatuur kan geen aanbeveling gedaan worden voor een prioritering van deze factoren.

Vraag 12

Wat is de prioritering van alternatieve stamcelbronnen bij afwezigheid van 4/8 gemaatchte CBU's?

Aanbeveling: Voor de prioritering van de alternatieve gemismatchte stamcelbronnen (3/8 gemaatchte CBU(s), gemismatchte onverwante donor (MMUD), HAPLO donor) wordt geen aanbeveling gedaan. De uiteindelijke verantwoordelijkheid voor de donork keuze 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 13

Wat is de optimale selectiestrategie van CBU's voor patiënten met niet-maligne aandoeningen?

Aanbeveling 1

Er dient gestreefd te worden naar een TNC van minimaal $5 \times 10^7/\text{kg}$.

Aanbeveling 2

De vereiste matchgraad is minimaal 4/6 (conventioneel) en bij voorkeur tenminste een 4/8 match op hoogresolutie (P groep) niveau of G groep niveau met uitsluiting van null allelen op de loci HLA-A, -B, -C en -DRB1.

Vraag 1: Ontvanger: welke loci moeten minimaal getypeerd worden en wat is de minimale resolutie van de HLA typering?

Aanbevelingen

Aanbeveling 1

De ontvanger moet tenminste getypeerd worden op HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 en -DPB1.

Aanbeveling 2

De ontvanger moet tenminste getypeerd worden op het 2e veld niveau met uitsluiting van alle bekende null allelen.

Onderbouwing

Zie hiervoor aanbeveling 1 en 2 van de "Leidraad selectie onverwante donor" (www.hovon.nl).

Voor het identificeren van CBU's die voldoen aan de minimale selectiecriteria is het doorgaans niet strict noodzakelijk om te beschikken over een volledige HLA typering op 2e veld niveau. Echter uit praktische overwegingen is ervoor gekozen om dezelfde aanbevelingen te hanteren als bij de selectie van een onverwante stamceldonor. Bij volwassen patiënten is een volledige HLA typering op 2^e veld niveau bij start van een CBU search altijd beschikbaar omdat de indicatie voor UCBT pas gesteld wordt bij ontbreken van een gematchte onverwante donor. Daarmee kan zonder tijdverlies gestreefd worden naar een zo hoog mogelijke matchgraad met inachtneming van (de kans op het ontstaan van) potentieel donorspecifieke HLA antistoffen.

Vraag 2: CBU: welke loci moeten minimaal getypeerd worden en wat is de minimale resolutie van de HLA typering?

Aanbevelingen

Aanbeveling 1:

CBU's moeten voor selectie tenminste getypeerd zijn op HLA-A, -B en -DRB1 en bij voorkeur ook voor HLA-C. Daarnaast dienen alle loci getypeerd te worden waartegen HLA-antistoffen zijn aangetoond.

Aanbeveling 2:

CBU's moeten voor selectie tenminste getypeerd zijn op het HLA-A en -B locus op laagresolutie niveau, waarbij de resolutie hoog genoeg is om serologische split antigenen te kunnen bepalen en op het DRB1 locus op hoogresolutie (P groep niveau; identieke aminozuurvolgorde in de eiwitbindende groeve) of op G groep niveau (identieke nucleotidevolgorde van de voor de eiwitbindende groeve coderende exonen) met uitsluiting van null allelen.

Onderbouwing

Volgens vigerende EFI normen moet een CBU, *voorafgaand aan selectie*, tenminste getypeerd worden op serologisch split niveau voor het HLA-A en -B locus en op 2e veld niveau voor het DRB1 locus (P-groep niveau). Het typeren van additionele loci op 2^e veld niveau hangt samen met het matchalgoritme dat gehanteerd wordt (zie vraag 6 en 7).

Bovendien moeten alle loci, waartegen HLA antistoffen aanwezig zijn, getypeerd worden: indien de ontvanger voorafgaand aan transplantatie HLA antistoffen heeft tegen HLA-C, -DQB1, en/of -DPB1 dient de CBU voor deze loci getypeerd te worden.

Volgens vigerende EFI normen dient *voorafgaand aan levering* een confirmatietypering verricht te zijn (tenminste laagresolutie HLA-A, -B en -DRB1) door de navelstrengbloedbank. Volgens vigerende EFI- en JACIE normen dient *na ontvangst* van de CBU een verificatietypering (laagresolutie HLA-A, -B en -DRB1) verricht worden door het ontvangend transplantatiecentrum.

Vraag 3: Wanneer moeten HLA antistoffen bepaald worden?

Aanbeveling

Antistoffen tegen HLA klasse I en II moeten bepaald worden voorafgaande aan de CBU selectie met inachtneming van de geldigheidsduur van de bepaling. Bij voorkeur dient een CBU geselecteerd te worden waartegen de ontvanger geen HLA antistoffen heeft.

Onderbouwing

Voor navelstrengbloed transplantaties is, net als voor MUD transplantaties, reeds aangetoond dat donor specifieke antistoffen (DSA) een rol spelen in de pathofysiologie van graft falen (1). De standaard voor het meten van functionele complement fixerende antistoffen is de CDC (complement-dependent cytotoxicity) kruisproef. Voor DSA bepalingen in solid phase assays is niet eenduidig bekend welk afkappunt gehanteerd moet worden voor het classificeren van DSA.

Takanashi en collega's vergeleken 20 patiënten met DSA met 366 patiënten zonder DSA, gebruikmakend van een cut-off in de Luminex SA assay van MFI >1000. Na een single UCBT trad engraftment op in 38% van de patiënten met DSA (waarvan 1 pas op dag +81) vergeleken met 83% bij de DSA-negatieve patiënten (2). Dat pretransplantatie DSA niet altijd tot een slechte uitkomst leiden werd aangetoond in een AML patiënt waarbij ondanks een positieve CDC kruisproef (door anti-HLA-A2) goede engraftment optrad en 100% donor chimerisme na 35 dagen (3).

Double UCBT is een complexere situatie en Brunstein en collega's lieten een vergelijkbaar percentage graft falen zien in patiënten met DSA (4 vd 18, 17%) als in patiënten zonder DSA (24 vd 108, 22%) bij een cut-off MFI >500 (4). Opvallend was ook dat in geval van DSA tegen beide CBU's engraftment gewoon plaatsvond. Echter in een studie vanuit Dana-Farber Cancer Institute (Boston) werd aangetoond dat DSA wel degelijk geassocieerd waren met slechtere uitkomst na double UCBT en dat dit afhankelijk was van of de DSA tegen 1 of beide CBU's was gericht (5). DSA waren geassocieerd met een verhoogde incidentie van graft falen (5.5% vs 18.2% vs 57.1% voor geen, single, of dubbel DSA positiviteit), vertraagde neutrofiel engraftment (21 vs 29 dagen voor geen vs wel DSA) en meer 100-dag mortaliteit of relapse (23.6% vs 36.4% vs 71.4% voor geen, single, of dubbel DSA positiviteit). De mediane MFI in patiënten met graft falen was 17.650 en in patiënten met goede engraftment was het 1850.

Ruggeri kwam namens Eurocord tot dezelfde conclusie: DSA is geassocieerd met graft falen en een verlaagde transplantaat overleving hetgeen gebaseerd was op een studie van 14 patiënten met DSA uit een totale groep van 294 patiënten behandeld met single of double UCBT (6).

Vraag 4: 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 trombocytentransfusies. Anderzijds vindt er een continue afvoer van antistoffen plaats onder invloed van “recycling” door FcRn receptoren met een concentratieafhankelijke halfwaarde tijd van ongeveer 3 weken (7, 8). 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. Deze aanbeveling is identiek aan het beleid bij selectie van onverwante donoren.

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

Vraag 5: Welke factoren zijn van belang bij de keuze voor single of double UCBT?

Aanbevelingen

Aanbeveling 1

De minimaal vereiste TNC (total nucleated cell) dosis voor single UCBT is $3.0 \times 10^7/\text{kg}$.

Aanbeveling 2

De minimaal vereiste TNC voor double UCBT is $2.0 \times 10^7/\text{kg}$ per CBU.

Aanbeveling 3

Op basis van beschikbare literatuur kan geen aanbeveling gedaan worden over de behandeling van voorkeur. De verantwoordelijkheid voor de keuze voor een single of double UCBT ligt bij het (waarnemend) hoofd van het transplantatieprogramma. Deze keuze dient te passen bij de karakteristieken van de ontvanger en bij de beschikbare opties voor CBU selectie.

Onderbouwing

Een lage celdosis in navelstrengbloedtransplantaten is geassocieerd met onvoldoende of traag herstel van neutrofielen en daarmee met de uitkomst van UCBT (9-12). In de studie van Barker et al. werd na single UCBT een dosisafhankelijke relatie tussen zowel TNC en engraftment als tussen TNC en NRM gerapporteerd waarbij een TNC van $\geq 2.5 \times 10^7/\text{kg}$ leidde tot een betere uitkomst dan een TNC $< 2.5 \times 10^7/\text{kg}$ (13). In de registry studie van Eapen et al. was bij single UCBT een TNC van $\geq 3.0 \times 10^7/\text{kg}$, onafhankelijk van de HLA matchgraad, geassocieerd met een lagere relapse rate, NRM en mortaliteit (14).

Meerdere studies tonen, bij een adequate celdosis, geen verschil in overleving tussen single en double UCBT. Er zijn 3 prospectieve gerandomiseerde studies over single versus double UCBT (15-17). Dit betreft studies waarin met name kinderen zijn geïnccludeerd (Wagner: mediane leeftijd 9.9 jaar, range 1.1-21; Michel: 79.5% < 18 jaar; Balligand: 80% < 18 jaar). In deze studies was de minimaal vereiste TNC voor een single UCBT respectievelijk 2.5, 3.0 en $2.5 \times 10^7/\text{kg}$. Hoewel in de studies van Wagner en Michel de TNC bij double UCBT hoger was dan bij single UCBT (9.1 vs $4.8 \times 10^7/\text{kg}$ en 12.2 vs $6.3 \times 10^7/\text{kg}$) was er in beide studies geen verschil in neutrofielenherstel en overleving tussen beide groepen. In de studie van Wagner werd na double CBT meer aGVHD graad III-IV gerapporteerd. In de studie van Michel was het relapse risico na single en double vergelijkbaar, echter na double UCBT trad relapse later op. De studie van Balligand toonde alleen in een subgroep van MRD-positieve patiënten een betere overleving na double UCBT (TNC $7.5 \times 10^7/\text{kg}$) dan na single UCBT (TNC $4.9 \times 10^7/\text{kg}$).

De single center studie van Verneris (18) vergeleek volwassen patiënten die een single UCBT ondergingen met patiënten die een double UCBT ondergingen vanwege het

ontbreken van een voor single UCBT geschikte CBU. Er was geen verschil in mediane celdosis bij single en double UCBT (resp. $3.3 \times 10^7/\text{kg}$, range 0.9-14, en $3.6 \times 10^7/\text{kg}$, range 1.1-6.5). Na double UCBT trad meer aGVHD graad II-IV (48 vs 29%) op en bij early stage disease was double UCBT geassocieerd met een lager relapse risico. Tussen beide groepen was geen verschil in engraftment, overleving en ziektevrije overleving.

In de prospectieve studie van Kindwall-Keller (19) was de mediane TNC bij single UCBT $2.8 \times 10^7/\text{kg}$ (range 1.98-6.22) en bij double UCBT $3.75 \times 10^7/\text{kg}$ (range 2.12-7.62). Tussen beide groepen was geen verschil in engraftment. Na double UCBT werd minder relapse gezien, echter ziektevrije overleving en overleving waren in beide groepen vergelijkbaar.

Scaradavou et al. (20) rapporteerden geen verschil in herstel van neutrofielen, NRM, relapse en overleving tussen single (TNC mediaan $3.5 \times 10^7/\text{kg}$, range 2.5-8.6) en double (TNC mediaan $4.5 \times 10^7/\text{kg}$, range 2.6-15) UCBT. In een EBMT registry studie (21) werd evenmin verschil aangetoond in engraftment, relapse en NRM tussen single (TNC tenminste $\geq 2.5 \times 10^7/\text{kg}$, mediaan 2.9, range 1.5-16) en double (TNC mediaan $3.7 \times 10^7/\text{kg}$, range 1.3-6) UCBT. Wel was de incidentie van neutrofielenherstel hoger bij een TNC van $\geq 3.2 \times 10^7/\text{kg}$ en trad meer aGVHD gr II-IV op na double UCBT. Ook Baron et al. vonden geen verschil in engraftment, relapse, NRM en overleving tussen single (TNC mediaan $3.8 \times 10^7/\text{kg}$, range 2.5-9.0) en double UCBT (TNC $5.1 \times 10^7/\text{kg}$, range 1.5-13.7) (22).

De review van Wang met daarin opgenomen 25 studies met totaal 6571 patiënten toonde, ondanks een verschil in TNC tussen single en double UCBT, geen verschil in hematologisch herstel, ziektevrije overleving en overleving tussen single en double UCBT. Na double UCBT werden een hogere incidentie van GVHD en minder relapse gezien (23).

De meeste studies hanteerden voor inclusie in de single UCBT groep een TNC van tenminste $2.5 \times 10^7/\text{kg}$. Echter de mediane TNC voor single UCBT bij geïnccludeerde volwassen patiënten varieerde van 2.8 tot $3.5 \times 10^7/\text{kg}$.

In de aanbevelingen van de NMDP/CIBMTR (24) wordt voor single UCBT een minimum TNC van $2.5 \times 10^7/\text{kg}$ genoemd; de Britse leidraad (25) en EBMT (26) hanteren een minimum van $3.0 \times 10^7/\text{kg}$.

Op basis van deze resultaten blijkt een TNC van $\geq 3.0 \times 10^7/\text{kg}$ een adequate celdosis voor single UCBT.

Er is geen literatuur over de minimaal vereiste TNC per CBU bij double UCBT. Zowel in de, de aanbevelingen van de NMDP/CIBMTR (24), de Britse leidraad (25) als door de EBMT (26) wordt voor double UCBT per CBU een minimum van $1.5 \times 10^7/\text{kg}$ genoemd. Daarbij houdt de Britse richtlijn een minimum TNC van $3.5 \times 10^7/\text{kg}$ aan voor beide CBU's samen. In Nederland is inmiddels veel ervaring met een minimum van $2.0 \times 10^7/\text{kg}$ per CBU. Doorgaans zijn passende CBU's met een TNC van $2.0 \times 10^7/\text{kg}$ of hoger beschikbaar. Het wordt daarom niet noodzakelijk geacht deze grens te verlagen.

In enkele studies had double UCBT een gunstig effect op het relapse risico, dat vertaalde zich echter niet naar een betere overleving. Inmiddels hebben Lamers et al. (27) aangetoond dat de overlevende eenheid al vroeg na double UCBT alloreactiviteit ontwikkelt die is gericht tegen HLA mismatches van de niet-overlevende eenheid. Dit zou kunnen bijdragen aan het optreden van een sterker GVL effect na double UCBT.

Aan de hand van de huidige beschikbare literatuur kan geen uitspraak worden gedaan of single dan wel double UCBT de behandeling van voorkeur is. Zowel een single UCBT met adequate celdosis en matchgraad (zie vraag 6), als een double UCBT met adequate celdosis en matchgraad (zie vraag 7) kunnen als standaard gezien worden. De beslissing tot single of double UCBT dient niet alleen genomen te worden op basis van het celgetal, maar ook op basis van het streven naar een krachtiger anti-leukemie effect door een double UCBT.

Vraag 6: Wat is de minimale HLA-matchgraad bij single UCBT?

Aanbeveling

Matching moet plaatsvinden op tenminste HLA-A, -B en -DRB1 volgens de conventionele match criteria (HLA-A en -B loci: op serologisch split niveau, DRB1 locus op hoogresolutie (P groep) niveau of G groep niveau met uitsluiting van null allelen. De vereiste matchgraad is minimaal 4/6 (conventioneel) en bij voorkeur tenminste een 4/8 match op hoogresolutie (P groep) niveau of G groep niveau met uitsluiting van null allelen op de loci HLA-A, -B, -C en -DRB1.

Onderbouwing

Van oudsher wordt bij selectie van CBU's voor HLA-A en -B gematcht op serologisch split niveau en voor HLA-DRB1 op hoogresolutie (P groep) niveau. Bij deze "conventionele" manier van matchen is een minimale matchgraad van 4/6 vereist.

De studies van Rubinstein (28) en Barker (13) toonden dat de HLA matchgraad (6/6 vs 5/6 vs 4/6) tussen ontvanger en CBU is geassocieerd met NRM. Daarnaast werd in de studie van Barker een hogere incidentie van aGVHD en een lagere ziektevrije overleving gezien naarmate er meer mismatches bestonden en was herstel van trombocyten geassocieerd met het aantal mismatches. Voor wat betreft NRM kon het nadelige effect van meer mismatches gedeeltelijk worden overkomen door een hogere TNC. Bij 6/6 gematchte eenheden was er, ongeacht de TNC, minder NRM en een betere overleving dan bij 5/6 of 4/6 gematchte eenheden.

Twee studies onderzochten het effect van unidirectionele HLA-mismatches. Cunha et al. (29) vonden geen verschil in NRM en overleving tussen 5/6 (bidirectionele mismatch) gematchte eenheden en eenheden met 1-2 unidirectionele mismatches in GVH of HVG richting. Daarentegen rapporteerden Stevens et al. (30) betere engraftment, een lagere NRM en een betere overleving bij 1-2 unidirectionele mismatches in GVH richting ten opzichte van een 5/6 gematchte eenheid, hetgeen resulteerde in een vergelijkbare outcome als met 6/6 gematchte eenheden. Bij 1-2 unidirectionele mismatches in HVG richting werd minder engraftment, meer graft failure en meer relapse gezien.

De registry studie van Eapen et al. (14) onderzocht bij 1658 transplantaties het effect van de matchgraad op 2^e veld niveau van de loci HLA-A, -B, -C en -DRB1. Het herstel van neutrofielen was significant lager bij een 3/8, 4/8 of 5/8 gematchte eenheid ten opzichte van een 6/8, 7/8 of 8/8 match. De NRM bij een 3/8, 4/8, 5/8, 6/8 of 7/8 gematchte eenheid was significant hoger dan bij een 8/8 match; dit vertaalde zich echter alleen bij een 3/8 match in een significant lagere overleving.

De kleine single center van Armstrong (31) rapporteerde bij kinderen een lagere NRM en betere overleving na transplantatie van $\geq 6/8$ gematchte eenheden.

Zowel in de aanbevelingen van de NMDP/CIBMTR (24) als in de Britse leidraad (25) en door de EBMT (26) wordt een HLA matchgraad op hoge resolutie niveau van 4/8 als minimum genoemd.

Uit bovenstaande volgt dat gestreefd moet worden naar een zo hoog mogelijke matchgraad op hoogresolutie niveau op de loci HLA-A, -B, -C en -DRB1 als aan de minimaal vereiste conventionele matchgraad van 4/6 is voldaan. Matchen op hoogresolutie niveau maakt het mogelijk om te differentiëren tussen CBU's die voldoen aan de conventionele matchcriteria. Een matchgraad lager dan 4/8 moet indien mogelijk vermeden worden. Een unidirectionele mismatch in GVH richting heeft mogelijk de voorkeur boven een bidirectionele mismatch.

Voor een nauwkeurige bepaling van de minimaal vereiste hoge resolutie matchgraad dient, voorafgaand aan de definitieve CBU selectie, bij voorkeur een aanvullende hoogresolutie typering verricht te worden.

Vraag 7: Wat is de minimale HLA-matchgraad bij double UCBT?

Aanbevelingen

Aanbeveling 1

Matching moet plaatsvinden op tenminste HLA-A en -B (serologisch split niveau) en op DRB1 (hoogresolutie, P-groep niveau of G groep niveau met uitsluiting van null allelen). De vereiste matchgraad is minimaal 4/6 (conventioneel) en bij voorkeur tenminste een 4/8 match op hoogresolutie (P groep) niveau of G groep niveau met uitsluiting van null allelen op de loci HLA-A, -B, -C en -DRB1.

Aanbeveling 2

Voor beide eenheden moeten dezelfde selectiecriteria gehanteerd worden.

Onderbouwing

ad 1. Drie studies rapporteren het effect van de matchgraad van de overlevende unit met de ontvanger na double UCBT. In de studie van Tozatto-Maio et al. (32) met 347 patiënten werd een hogere NRM en lagere overleving gerapporteerd bij een (conventioneel bepaalde) 4/6 match van de overlevende CBU winner met de ontvanger dan bij een 5/6 of 6/6 match met de ontvanger. Oran et al. (33) vonden een significant verschil in 2 jaars NRM bij een 7-8/8, 5-6/8 en 4/8 match (HLA-A, -B, -C en -DRB1, 2^e veld niveau) of lager van de overlevende CBU met de ontvanger (resp. 0%, 39% en 60%). Bij een matchgraad $>5/8$ of $\leq 5/8$ was de 2 jaars overleving 47% resp. 31%. Daarentegen vond Brunstein (34) in 342 patiënten geen associatie tussen HLA matchgraad op 2e veld niveau (HLA-A, -B, -C, -DRB1 en DQB1) en hematologisch herstel of NRM.

Zowel in de aanbevelingen van de NMDP/CIBMTR (24) als in de Britse leidraad (25) en door de EBMT (26) wordt een HLA matchgraad van 4/8 als minimum genoemd.

Eapen et al. toonden aan dat, na single UCBT, een betere HLA match op hoogresolutie niveau op de loci HLA-A, -B, -C en -DRB1 geassocieerd is met een betere uitkomst (14). Omdat slechts een van beide CBU's overleeft, lijkt de hoogresolutie matchgraad ondanks bovengenoemde tegenstrijdige bevindingen van belang bij de selectie van eenheden voor double UCBT. Daarom dient, evenals bij single UCBT, voor beide eenheden gestreefd te worden naar een zo hoog mogelijke matchgraad op hoogresolutie (P-groep) niveau.

Aanvankelijk werd bij double UCBT, naast de matchgraad met de ontvanger, rekening gehouden met de onderlinge matchgraad van beide CBU's. Inmiddels hebben studies aangetoond dat de onderlinge matchgraad geen invloed heeft op engraftment (35, 36), NRM, relapse en overleving (36).

ad 2. De transplantatie uitkomst wordt mede bepaald door kenmerken van de overlevende eenheid (35, 37, 38). Het is niet bekend welke factoren van invloed zijn op het overleven

van een bepaalde eenheid na double UCBT. Daarom is het van belang om voor beide CBU's dezelfde selectiecriteria te hanteren opdat 2 optimale eenheden geselecteerd kunnen worden.

Vraag 8: Wat is de prioritering van TNC en HLA matchgraad?

Aanbevelingen

Aanbeveling 1

Single UCBT: Een verhoging van TNC boven de minimaal vereiste waarde van $3.0 \times 10^7/\text{kg}$ lijkt geen meerwaarde te hebben. Als aan deze minimale voorwaarde is voldaan, dient gestreefd te worden naar de beste matchgraad met een minimum van 4/6 conventioneel en 4/8 op hoge resolutie.

Overweeg double UCBT of een alternatieve stamcelbron als bij een TNC van $3.0 \times 10^7/\text{kg}$ een minimale hoogresolutie matchgraad van 4/8 niet gerealiseerd kan worden.

Aanbeveling 2

Double UCBT: Op basis van beschikbare literatuur is geen aanbeveling te doen over de balans tussen TNC en matchgraad op hoogresolutie niveau, als aan de minimale voorwaarden is voldaan.

Onderbouwing

ad 1: zie vraag 5 en 6

ad 2: zie vraag 5 en 7

Vraag 9: Moet het CD34 getal bij de selectie worden betrokken?

Aanbeveling

Het CD34+ getal, gemeten voor cryopreservatie, dient bij de selectie betrokken worden, mits aan de minimale voorwaarden voor TNC en HLA matchgraad is voldaan. Bij voorkeur dient een CD34+ getal van $<0.7 \times 10^5/\text{kg}$ vermeden te worden.

Onderbouwing

Het aantal CD34 positieve cellen in een CBU is geassocieerd met engraftment. In de single UCBT studie van Wagner, waarin met name kinderen waren geïncubeerd, was engraftment beter bij een CD34+ celdosis, gemeten na ontdooien, van $> 1.7 \times 10^5/\text{kg}$ (39). In twee Japanse studies was de CD34+ celdosis, gemeten voor cryopreservatie, geassocieerd met engraftment (40, 41).

In de double UCBT studie van Purtill et al. (38) was engraftment geassocieerd met de dosis viabele CD34+ cellen, gemeten na ontdooien, van de overlevende eenheid: een celdosis van $< 0.5 \times 10^5/\text{kg}$ gaf een significant slechtere uitkomst en een celdosis van $> 1.4 \times 10^5/\text{kg}$ een significant betere uitkomst dan een celdosis tussen 0.5 en $1.4 \times 10^5/\text{kg}$ (38). Fatobene et al. rapporteerden een significant betere overleving bij een CD34 getal $\geq 0.7 \times 10^5/\text{kg}$ van de overlevende CBU (42).

Resultaten van studies met CD34+ getallen zijn lastig te interpreteren, omdat de CD34 bepaling als niet goed reproduceerbaar beschouwd wordt vanwege potentiële interlaboratorium variabiliteit en het ontbreken van een gestandaardiseerde bepalingmethode (43, 44). Daarnaast zijn post-cryo getallen niet beschikbaar op het moment van selectie en is op basis van een pre-cryo getal niet met zekerheid aan te geven of het CD34+ getal na ontdooien voldoende zal zijn.

De TNC is geen goede maat voor de CD34+ dosis, daar er geen goede correlatie tussen de voor cryopreservatie gemeten waarden van TNC en het aantal CD34+ cellen is (45).

In de aanbevelingen van de NMDP/CIBMTR (24) wordt een minimum CD34+ celdosis van $1.5 \times 10^5/\text{kg}$ (single UCBT) of $1.0 \times 10^5/\text{kg}$ (double UCBT, per CBU) genoemd; de Britse leidraad (25) en EBMT (26) hanteren een minimum van $1.0-1.7 \times 10^5/\text{kg}$ (single UCBT) of $1.8 \times 10^5/\text{kg}$ (double UCBT, opgeteld).

Ondanks de variabiliteit in uitslagen zijn er voldoende aanwijzingen dat de CD34+ celdosis invloed heeft op de transplantatie uitkomst. Gerapporteerde uitslagen van de CD34+ celdosis dienen echter voorzichtig geïnterpreteerd te worden. De aanbeveling luidt om de CD34+ celdosis, gemeten voor cryopreservatie, waar mogelijk bij de selectie te betrekken, mits aan de minimale voorwaarden voor TNC en HLA matchgraad is voldaan, waarbij een CD34+ celdosis van $<0.7 \times 10^5/\text{kg}$ zo mogelijk vermeden dient te worden.

Vraag 10: Zijn er andere factoren met betrekking tot HLA compatibiliteit die in overweging moeten worden genomen bij de selectie, i.e KIR-liganden, NIMA/IPA?

Aanbevelingen

Aanbeveling 1

Het aantal studies is te beperkt en niet eenduidig genoeg om een aanbeveling te doen over het belang van selecteren van een CBU op basis van KIR-ligand of ligand-ligand.

Aanbeveling 2

Er wordt geen aanbeveling gedaan over het gebruik van NIMA/IPA.

Onderbouwing

KIR (ligand) matching

NK cel reactiviteit wordt gereguleerd door activerende en inhiberende receptoren waaronder de killer immunoglobuline-like receptoren (KIRs). De inhiberende KIRs KIR2DL2 en KIR2DL2/3 binden aan HLA-C allelen met respectievelijk een C1 of een C2 motief, KIR3DL1 bindt aan HLA-A (A*23/*24/*32) of HLA-B allelen met een Bw4 motief en KIR3DL2 bindt aan HLA-A*3/11. De oorspronkelijke interesse in NK cellen als potentiële bron voor een GVL effect komt uit de studies van de Perugia groep in haploidentieke SCT in de T cel gedepleteerde setting waarbij een zeer duidelijk effect van een KIR-ligand mismatch o.b.v. genotypering geassocieerd was met minder GVHD en relapse en een langere event free survival (46, 47). De rol van KIR-ligand mismatching bij UCBT werd in een beperkt aantal studies onderzocht welke hieronder worden samengevat. De mogelijke rol van activerende KIR receptoren of van KIR3DL2 werd (nog) niet in detail onderzocht in UCBT.

De eerste studie maakte gebruik van data uit de Eurocord-registry met 94 AML en 124 ALL patiënten in complete remissie welke getransplanteerd werden met een enkele CBU en waarbij de meerderheid myeloablatieve conditionering met ATG kreeg (48). Een KIR-ligand mismatch in GVH richting was geassocieerd met minder relapse en een verhoogde leukemie vrije- of totale overleving. Er werd geen verschil gevonden in incidentie van aGVHD, cGVHD of NRM. De initiële follow up van de studie was 14 maanden en vergelijkbare effecten werden gevonden na 34 maanden follow up (49).

In een cohort van 257 patiënten uit Minnesota met verschillende hematologische maligniteiten was de aanwezigheid van een KIR-ligand mismatch (n=183) geassocieerd met meer aGVHD en lagere overall survival (50). De verschillen werden alleen gevonden in de oudere patiënten (mediane leeftijd 48/52 jaar) welke een enkele- of dubbele CBU en RIC ontvingen maar niet in de groep jongere patiënten (15/15,9 jaar) welke behandeld werden met een enkele CBU en het MAC regime. In deze studie, en in een tweede cohort patiënten uit hetzelfde centrum (51), werd geen effect van KIR-ligand incompatibiliteit op relapse gevonden. Garfall et al. vonden in 80 patiënten, allen met een dubbele CBU en RIC, meer

graft rejectie in de groep met een KIR-ligand mismatch in GVH richting (n=35) vergeleken met de groep zonder KIR-ligand mismatch terwijl er geen verschil was in aGVHD, cGVHD, OS, PFS en relapse (52). Vergelijkbare bevindingen werden gedaan in een Japanse studie met 357 AML en 286 ALL patiënten die een enkele CBU ontvingen en waarbij 80% van de patiënten myeloablatief getransplanteerd werd (53).

Rocha et al. analyseerde namens de CIBMTR data van 461 AML patiënten (54). Waarbij een onderscheid werd gemaakt in 6-7/9 HLA-matched en 3-5/8 HLA matched transplantaties en alle patiënten een enkele CBU en myeloablatieve conditioning ontvingen. In de 6-7/9 HLA-matched groep werd geen verband tussen KIR-ligand matching status en transplantatie uitkomst gevonden. In de 3-5/8 HLA matched paren waren NRM en overall mortality hoger in paren met een KIR-ligand mismatch in de HVG richting.

In een laatste studie werd in 33 ALL/AML patiënt-donor paren met een follow up van 93 maanden gevonden dat de afwezigheid van HLA-C ligand (C1 of C2) in de patiënt, ongeacht of er ook een KIR-ligand mismatch met de donor was, geassocieerd was met minder relapse en een lagere aGvHD incidentie (55). In deze studie werd de invloed van HLA-A of -Bw4 liganden niet geïnccludeerd.

Samenvattend is het aantal studies te beperkt en niet eenduidig genoeg om een aanbeveling te doen over het belang van selecteren van een CBU op basis van KIR-ligand of ligand-ligand.

Een beperking van veel van deze retrospectieve studies is dat KIR-ligand incompatibiliteit afgeleid werd van aan- of afwezigheid van de HLA liganden veelal op basis van lage resolutie HLA typering waarbij aanwezigheid van KIR niet bevestigd werd. Daarnaast betrof het veelal heterogene patiënten cohorten, waren er grote verschillen in conditioneringsregime en mate van T cel alloreactiviteit en werden verschillende modellen om naar KIR-ligand incompatibiliteit te kijken gebruikt hetgeen onderling vergelijken van de studies lastig maakt.

Non-inherited maternal antigens (NIMA) en inherited paternal antigens (IPA)

De foetus erft 1 HLA haplotype over van vader (inherited paternal antigen-IPA) en 1 van moeder (inherited maternal antigen-IMA). Tijdens de zwangerschap komt de foetus in contact met maternale cellen die zowel IMA als NIMA (non-inherited maternal antigen-NIMA) tot expressie brengen. Daarnaast zullen foetale cellen terecht komen in de maternale circulatie waardoor de moederlijke cellen gesensibiliseerd kunnen worden voor de IPA van de foetus.

In 2009 hebben van Rood et al. in een retrospectieve studie de impact van foetale blootstelling aan NIMA op de uitkomst van UCBT onderzocht (56). In deze studie werden 1121 patiënten met hematologische maligniteiten die een single CBU, afkomstig van de NYBC (New York Blood Center) hadden ontvangen, geanalyseerd. HLA-gemismatchte, NIMA-gematchte eenheden hadden ten opzichte van HLA-gemismatchte, NIMA-

gemismatchte eenheden een significant lagere NRM, een verbeterde overleving en minder behandelingsfalen, dat mogelijk gerelateerd was aan verbeterd herstel van neutrofielen met name in patiënten die een CBU met lage TNC hadden ontvangen. Bij myeloïde maligniteiten was er na transplantatie met een NIMA-gematchte eenheid een trend naar minder relapse in vergelijking met een eenheid met 1 HLA mismatch hetgeen zou kunnen wijzen op een antileukemisch effect van een NIMA match.

Rocha et al. rapporteerden in 2012 vergelijkbare resultaten (57). In deze studie was de NRM lager en overleving beter na een NIMA-gematchte single UCBT vergeleken met een NIMA-gemismatchte UCBT.

De resultaten van beide studies suggereren dat transplantatie met een NIMA gematchte CBU een gunstig effect heeft op de overleving. Er is echter niet onderzocht hoe het gunstige effect van een NIMA match zich verhoudt tot de overige selectiecriteria.

Van der Zanden et al. hebben in 2014 de potentiële impact van NIMA inclusie in de CBU selectie (conventionele matchcriteria: HLA-A, -B en -DRB1) op het aantal mogelijke donor opties onderzocht (58). Substitutie van 1 of meerdere HLA-A, -B en/of -DRB1 allelen van de CBU voor een NIMA kan leiden tot maximaal 26 additionele fenotypes. De kans op het vinden van een geschikte CBU wordt bij het includeren van NIMA's aanzienlijk groter (58, 59).

Een ander belangrijk aspect van foetale-maternale interactie is de aanwezigheid van maternaal microchimerisme in de foetus. Maternale cellen kunnen tijdens de interactie gesensibiliseerd worden tegen de foetale IPA's en aanwezig zijn in de CBU.

Van Rood et al. vonden dat patiënten die een of meer HLA-A, -B of -DRB1 antigenen delen met de IPA's van hun cord blood donor minder relapse hebben (60). Het sterke graft-versus-leukemie effect zou kunnen worden veroorzaakt door de maternale microchimere cellen in de CBU.

Voorwaarde voor het includeren van NIMA's en IPA's in de selectiecriteria is dat er in WMDA Search & Match voldoende CBU's geregistreerd zijn waarvan de maternale HLA typering bekend is. Daarnaast moet er een match algoritme beschikbaar zijn. Momenteel is van slechts een klein deel van de geregistreerde CBU's de maternale HLA typering bekend en bestaat er geen match algoritme. Hierdoor kan geen aanbeveling gedaan worden voor het gebruik van NIMA's en IPA's.

Vraag 11: Welke overige variabelen dienen bij de selectie betrokken te worden en wat is de prioritering?

Aanbeveling

Als er meerdere CBU's beschikbaar zijn die voldoen aan de minimale criteria van celdosis, HLA matchgraad en CD34 getal en daarbij gelijkwaardig zijn aan elkaar, kunnen de volgende factoren bij de selectie betrokken worden: RBC depletie, gecryopreserveerd volume, Netcord-FACT accreditatie en leeftijd. Op basis van beschikbare literatuur kan geen aanbeveling gedaan worden voor een prioritering van deze factoren.

Onderbouwing

Rodebloedcel (RBC) depletie en volume

Na infusie van niet-RBC gedepleteerde CBU's zijn ernstige infusiereacties gerapporteerd. Mogelijke oorzaken van deze infusiereacties zijn in de CBU aanwezige DMSO, cellulaire débris, vrij hemoglobine en/of intravasculaire hemolyse van intacte major ABO-incompatibele erythrocyten (61-64). Daarom dienen niet-RBC gedepleteerde CBU's gewassen te worden voor infusie. Hoewel er geen studies zijn die in de klinische setting een negatief effect tonen op de cellulaire recovery na ontdooien en wassen, is de ervaring dat het wassen van CBU's leidt tot relevant celverlies. Bij selectie van een niet-RBC gedepleteerde CBU moet geanticipeerd worden op dit celverlies. Geadviseerd wordt om selectie van niet-RBC gedepleteerde CBU's te vermijden.

Machinale RBC- en plasmadepletie levert CBU's met een klein volume (20-28 ml) en een hoeveelheid RBC (1-15 ml) die ook in geval van een major ABO incompatibel product zonder wassen toegediend kunnen worden (63). Daarnaast werd in de studie van Purtil et al. (38), waarbij na double UCBT gekeken werd naar de invloed van CBU karakteristieken op engraftment, een associatie gevonden tussen het gecryopreserveerde volume en de CD34 viabiliteit na ontdooien, waarbij de kans op een CD34 viabiliteit van >75% significant groter was bij een volume tussen 24.5 en 26 ml. Daarom wordt geadviseerd om CBU's met een klein volume te selecteren.

Netcord-FACT accreditatie

Netcord-FACT geaccrediteerde navelstrengbloed banken werken volgens gestandaardiseerde processen om de kwaliteit van de producten te kunnen waarborgen. De Netcord-FACT Standards hebben betrekking op alle processen rondom collectie, opslag en uitgifte van CBU's voor transplantatie. In de studie van Purtil et al. (38) was Netcord-FACT accreditatie geassocieerd met engraftment en met de CD34 viabiliteit na ontdooien.

Leeftijd c.q. lengte van cryopreservatie

Broxmeijer et al. (65, 66) toonden aan dat de recovery van hematopoietische voorlopercellen, de respons op cytokines en de kolonievormende potentie na een cryopreservatieduur van 23.5 jaar nog volledig intact is. Bovendien leidde transplantatie van CD34+ cellen na een cryopreservatieduur van 21 jaar tot persisterende engraftment bij immunodeficiënte muizen. Klinische data zijn echter schaars. Zo onderzochten Mitchell et al. (67) 288 patiënten die een single UCBT ondergingen; zij vonden geen associatie tussen

cryopreservatieduur en engraftment. De cryopreservatieduur van de CBU's in deze studie was echter beperkt tot maximaal 11 jaar. In de studie van Nikiforow et al. (68) werd, na double UCBT, evenmin een effect van de cryopreservatieduur gezien na maximaal 12 jaar cryopreservatie.

Op basis van de studies van Broxmeyer wordt in het algemeen gesteld dat de cryopreservatieduur niet van belang is bij de selectie van CBU's. Een belangrijk argument om waar mogelijk wel rekening te houden met de duur van cryopreservatie en daarbij zo mogelijk te kiezen voor CBU's van recente datum is het feit dat jongere CBU's zijn bewerkt en getest volgens recente kwaliteitsstandaarden.

ABO bloedgroep compatibiliteit

In diverse studies werd het effect van ABO incompatibiliteit onderzocht. Kudek et al. (69) vonden bij 270 patiënten geen verschil in overleving, GVHD, en engraftment en evenmin verschil in transfusiebehoefte tussen de verschillende groepen (ABO identiek, major incompatibel, minor incompatibel en bidirectionele mismatch). Ook Konuma et al. (70) en Romee et al. (71) vonden geen verschil in overleving, GVH en NRM na single of double UCBT. En, in tegenstelling tot de bevindingen na PBSC/BMT vond Wade (72) na UCBT met een major incompatibele CBU geen verhoogde incidentie van pure red cell aplasie. Op basis van deze bevindingen wordt het niet noodzakelijk geacht om de ABO bloedgroep te betrekken bij de CBU selectie.

Vraag 12: Wat is de prioritering van alternatieve stamcelbronnen bij afwezigheid van 4/8 gematchte CBU's?

Aanbeveling

Voor de prioritering van de alternatieve gemismatchte stamcelbronnen (3/8 gematchte CBU(s), gemismatchte onverwante donor (MMUD), HAPLO donor) 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 13: Wat is de optimale selectiestrategie van CBUs voor patiënten met niet-maligne aandoeningen?

Aanbevelingen

Aanbeveling 1

Er dient gestreefd te worden naar een TNC van minimaal $5 \times 10^7/\text{kg}$.

Aanbeveling 2

De vereiste matchgraad is minimaal 4/6 (conventioneel) en bij voorkeur tenminste een 4/8 match op hoogresolutie (P groep) niveau of G groep niveau met uitsluiting van null allelen op de loci HLA-A, -B, -C en -DRB1.

Onderbouwing

Door het ontbreken van een voorbehandeling en de mogelijkheid tot het geven van een conditionering met gereduceerde intensiteit blijft er niet-maligne aandoeningen een grotere residuele immunologische component van de ontvanger aanwezig dan bij uitgebreid voorbehandelde patiënten met een maligniteit. De aanwezigheid van deze T cellen, B cellen en antistoffen verhoogt het risico op rejectie/non-engraftment. Het verhogen van de celdosis tot boven $5 \times 10^7/\text{kg}$ kan leiden tot een betere uitkomst (73). Daarom wordt aanbevolen om bij UCBT voor niet-maligne aandoeningen te streven naar een TNC van minimaal $5 \times 10^7/\text{kg}$ (25).

Bij niet-maligne aandoeningen is er geen noodzaak tot het induceren van een graft-versus-malignancy effect en staat de preventie van GVH en NRM voorop. Daarom dient gestreefd te worden naar een zo hoog mogelijke matchgraad (zie vraag 6).

Recent is in een single center cohort aangetoond dat een lage PIRCHE-II score in een single CBU transplantatie een significant lager risico oplevert op het ontwikkelen van GVH, zonder dat dit een betere of slechtere overleving oplevert (74). Deze uitkomsten suggereren dat het zinvol zou kunnen zijn om te sturen op CBU's met een lage PIRCHE-II score. Een recentere studie en het Nederlandse Hovon cohort en een Amerikaans cohort getransplanteerd met een double CBU, gericht op de dominante CBU, bevestigt deze observatie. In afwachting van publicatie van deze data en bevestiging in andere cohorten, wordt er ook op dit aspect geen aanbeveling afgegeven.

Literatuur

1. Brand, A., et al. (2013). On the role of HLA antibodies in hematopoietic stem cell transplantation. *Tissue Antigens* 81(1):1-11.
2. Takanashi, M., et al. (2010). The impact of anti-HLA antibodies on unrelated cord blood transplantations. *Blood* 116(15): 2839-2846.
3. Uchiyama, M., et al. (2010). Successful engraftment following umbilical cord blood transplantation for patients with HLA antibody with or without corresponding HLA in the transplanted cord blood. *Bone Marrow Transplant* 45(1): 199-200.
4. Brunstein, C. G., et al. (2011). Anti-HLA antibodies in double umbilical cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 17(11): 1704-1708.
5. Cutler, C., et al. (2011). Donor-specific anti-HLA antibodies predict outcome in double umbilical cord blood transplantation. *Blood* 118(25): 6691-6697.
6. Ruggeri, A., et al. (2013). Impact of donor-specific anti-HLA antibodies on graft failure and survival after reduced intensity conditioning-unrelated cord blood transplantation: a Eurocord, Societe Francophone d'Histocompatibilite et d'Immunogenetique (SFHI) and Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire (SFGM-TC) analysis. *Haematologica* 98(7): 1154-1160.
7. Ciurea, S. O., et al. (2015). Complement-Binding Donor-Specific Anti-HLA Antibodies and Risk of Primary Graft Failure in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 21(8): 1392-1398.
8. Gladstone, D. E., et al. (2013). Partially mismatched transplantation and human leukocyte antigen donor-specific antibodies. *Biol Blood Marrow Transplant* 19(4): 647-652.
9. Laughlin, M. J., et al. (2001). Hematopoietic engraftment and survival in adult recipients of umbilical-cord blood from unrelated donors. *N Engl J Med* 344(24): 1815-1822.
10. Rocha, V., et al. (2004). Transplants of umbilical-cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with acute leukemia. *N Engl J Med* 351(22): 2276-2285.
11. Laughlin, M. J., et al. (2004). Outcomes after transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia. *N Engl J Med* 351(22): 2265-2275.
12. Rocha, V., et al. (2009). Reduced-intensity conditioning regimens before unrelated cord blood transplantation in adults with acute leukaemia and other haematological malignancies. *Curr Opin Oncol* 21 Suppl 1: S31-34.
13. Barker, J. N., et al. (2010). Combined effect of total nucleated cell dose and HLA match on transplantation outcome in 1061 cord blood recipients with hematologic malignancies. *Blood* 115(9): 1843-1849.
14. Eapen, M., et al. (2014). Impact of allele-level HLA matching on outcomes after myeloablative single unit umbilical cord blood transplantation for hematologic malignancy. *Blood* 123(1): 133-140.
15. Wagner, J. E., Jr., et al. (2014). One-unit versus two-unit cord-blood transplantation for hematologic cancers. *N Engl J Med* 371(18): 1685-1694.
16. Michel, G., et al. (2016). Single- vs double-unit cord blood transplantation for children and young adults with acute leukemia or myelodysplastic syndrome. *Blood* 127(26): 3450-3457.
17. Balligand, L., et al. (2019). Single-Unit versus Double-Unit Umbilical Cord Blood Transplantation in Children and Young Adults with Residual Leukemic Disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 25(4): 734-742.
18. Verneris, M. R., et al. (2009). Relapse risk after umbilical cord blood transplantation: enhanced graft-versus-leukemia effect in recipients of 2 units. *Blood* 114(19): 4293-4299.
19. Kindwall-Keller, T. L., et al. (2012). Prospective study of one- vs two-unit umbilical cord blood transplantation following reduced intensity conditioning in adults with hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant* 47(7): 924-933.
20. Scaradavou, A., et al. (2013). Double unit grafts successfully extend the application of umbilical cord blood transplantation in adults with acute leukemia. *Blood* 121(5): 752-758.
21. Ruggeri, A., et al. (2014). Comparison of outcomes after single or double cord blood transplantation in adults with acute leukemia using different types of myeloablative conditioning regimen, a retrospective study on behalf of Eurocord and the Acute Leukemia Working Party of EBMT. *Leukemia* 28(4): 779-786.

22. Baron, F., et al. (2017). Single- or double-unit UCBT following RIC in adults with AL: a report from Eurocord, the ALWP and the CTIWP of the EBMT. *J Hematol Oncol* 10(1): 128.
23. Wang, L., et al. (2019). Single- Versus Double-Unit Umbilical Cord Blood Transplantation for Hematologic Diseases: A Systematic Review. *Transfus Med Rev* 33(1): 51-60.
24. Dehn, J., et al. (2019). Selection of unrelated donors and cord blood units for hematopoietic cell transplantation: guidelines from the NMDP/CIBMTR. *Blood* 134(12): 924-934.
25. Hough, R., et al. (2016). Recommendations for a standard UK approach to incorporating umbilical cord blood into clinical transplantation practice: an update on cord blood unit selection, donor selection algorithms and conditioning protocols. *Br J Haematol* 172(3): 360-370.
26. Querol, S. and V. Rocha (2019). Procurement and Management of Cord Blood. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, et al., editors. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies* [Internet]. 7th edition. Cham (CH): Springer; 2019. Chapter 18.
27. Lamers, C. H., et al. (2016). CD4+ T-cell alloreactivity toward mismatched HLA class II alleles early after double umbilical cord blood transplantation. *Blood* 128(17): 2165-2174.
28. Rubinstein, P., et al. (1998). Outcomes among 562 recipients of placental-blood transplants from unrelated donors. *N Engl J Med* 339(22): 1565-1577.
29. Cunha, R., et al. (2014). Impact of HLA mismatch direction on outcomes after umbilical cord blood transplantation for hematological malignant disorders: a retrospective Eurocord-EBMT analysis. *Bone Marrow Transplant* 49(1): 24-29.
30. Stevens, C. E., et al. (2011). HLA mismatch direction in cord blood transplantation: impact on outcome and implications for cord blood unit selection. *Blood* 118(14): 3969-3978.
31. Armstrong, A. E., et al. (2017). The Impact of High-resolution HLA-A, HLA-B, HLA-C, and HLA-DRB1 on Transplant-related Outcomes in Single-unit Umbilical Cord Blood Transplantation in Pediatric Patients. *J Pediatr Hematol Oncol* 39(1): 26-32.
32. Tozatto-Maio, K., et al. (2018). Cord Blood Unit Dominance Analysis and Effect of the Winning Unit on Outcomes after Double-Unit Umbilical Cord Blood Transplantation in Adults with Acute Leukemia: A Retrospective Study on Behalf of Eurocord, the Cord Blood Committee of Cellular Therapy, Immunobiology Working Party, and the Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 24(8): 1657-1663.
33. Oran, B., et al. (2015). Better allele-level matching improves transplant-related mortality after double cord blood transplantation. *Haematologica* 100(10): 1361-1370.
34. Brunstein, C. G., et al. (2016). Impact of Allele-Level HLA Mismatch on Outcomes in Recipients of Double Umbilical Cord Blood Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 22(3): 487-492.
35. Avery, S., et al. (2011). Influence of infused cell dose and HLA match on engraftment after double-unit cord blood allografts. *Blood* 117(12): 3277-3285.
36. Brunstein, C., et al. (2017). The effect of inter-unit HLA matching in double umbilical cord blood transplantation for acute leukemia. *Haematologica* 102(5): 941-947.
37. Ponce, D. M., et al. (2013). "Graft-versus-host disease after double-unit cord blood transplantation has unique features and an association with engrafting unit-to-recipient HLA match." *Biol Blood Marrow Transplant* 19(6): 904-911.
38. Purtil, D., et al. (2014). "Dominant unit CD34+ cell dose predicts engraftment after double-unit cord blood transplantation and is influenced by bank practice." *Blood* 124(19): 2905-2912.
39. Wagner, J. E., et al. (2002). Transplantation of unrelated donor umbilical cord blood in 102 patients with malignant and nonmalignant diseases: influence of CD34 cell dose and HLA disparity on treatment-related mortality and survival. *Blood* 100(5): 1611-1618.
40. Terakura, S., et al. (2007). Hematopoietic engraftment in recipients of unrelated donor umbilical cord blood is affected by the CD34+ and CD8+ cell doses. *Biol Blood Marrow Transplant* 13(7): 822-830.
41. Konuma, T., et al. (2017). Cryopreserved CD34(+) Cell Dose, but Not Total Nucleated Cell Dose, Influences Hematopoietic Recovery and Extensive Chronic Graft-versus-Host Disease after Single-Unit Cord Blood Transplantation in Adult Patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 23(7): 1142-1150.
42. Fatobene, G., et al. (2020). Optimizing selection of double cord blood units for transplantation of adult patients with malignant diseases. *Blood Adv* 4(24): 6327-6335.
43. Moroff, G., et al. (2006). Multiple-laboratory comparison of in vitro assays utilized to characterize hematopoietic cells in cord blood. *Transfusion* 46(4): 507-515.

44. Spellman, S., et al. (2011). Guidelines for the development and validation of new potency assays for the evaluation of umbilical cord blood. *Cytotherapy* 13(7): 848-855.
45. Barker, J. N., et al. (2019). CD34(+) cell content of 126 341 cord blood units in the US inventory: implications for transplantation and banking. *Blood Adv* 3(8): 1267-1271.
46. Ruggeri, L., et al. (2002). Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. *Science* 295(5562):2097-100.
47. Ruggeri, L., et al. (2007). Donor natural killer cell allorecognition of missing self in haploidentical hematopoietic transplantation for acute myeloid leukemia: challenging its predictive value. *Blood* 110(1):433-40.
48. Willemze, R., et al. (2009). KIR-ligand incompatibility in the graft-versus-host direction improves outcomes after umbilical cord blood transplantation for acute leukemia. *Leukemia* 23(3):492-500.
49. Willemze, R., et al. (2010). Is there an impact of killer cell immunoglobulin-like receptors and KIR-ligand incompatibilities on outcomes after unrelated cord blood stem cell transplantation? Eurocord and of the European Group of Blood and Marrow Transplantation. *Best Pract Res Clin Haematol*. 23(2):283-90.
50. Brunstein, C.G., et al. (2009). Negative effect of KIR alloreactivity in recipients of umbilical cord blood transplant depends on transplantation conditioning intensity. *Blood* 113(22):5628-34.
51. Ustun, C., et al. (2018). Importance of conditioning regimen intensity, MRD positivity, and KIR ligand mismatch in UCB transplantation. *Bone Marrow Transplant* 53(1):97-100.
52. Garfall, A., et al. (2013). KIR ligand incompatibility is not associated with relapse reduction after double umbilical cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant* 48(7):1000-2.
53. Tanaka, J., et al. (2013). Effects of KIR ligand incompatibility on clinical outcomes of umbilical cord blood transplantation without ATG for acute leukemia in complete remission. *Blood Cancer J* (11):e164.
54. Rocha, V., et al. (2016). Killer Cell Immunoglobulin-Like Receptor-Ligand Matching and Outcomes after Unrelated Cord Blood Transplantation in Acute Myeloid Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 22(7):1284-1289.
55. Martínez-Losada, C., et al. (2017). Patients Lacking a KIR-Ligand of HLA Group C1 or C2 Have a Better Outcome after Umbilical Cord Blood Transplantation. *Front Immuno* 8:810.
56. van Rood, J. J., et al. (2009). Reexposure of cord blood to noninherited maternal HLA antigens improves transplant outcome in hematological malignancies. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106(47): 19952-19957.
57. Rocha, V., et al. (2012). Effect of HLA-matching recipients to donor noninherited maternal antigens on outcomes after mismatched umbilical cord blood transplantation for hematologic malignancy. *Biol Blood Marrow Transplant* 18(12): 1890-1896.
58. Van der Zanden, H. G., et al. (2014). Noninherited maternal antigens identify acceptable HLA mismatches: benefit to patients and cost-effectiveness for cord blood banks. *Biol Blood Marrow Transplant* 20(11): 1791-1795.
59. Powley, L., et al. (2016). Consideration of noninherited maternal Ags as permissible HLA mismatches in cord blood donor selection. *Bone Marrow Transplant* 51(5): 675-679.
60. van Rood, J. J., et al. (2012). Indirect evidence that maternal microchimerism in cord blood mediates a graft-versus-leukemia effect in cord blood transplantation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109(7): 2509-2514.
61. Barker, J.N. et al. (2011). How I treat: the selection and acquisition of unrelated cord blood grafts. *Blood*. 2011 Feb 24;117(8):2332-9.
62. Barker, J.N., et al. (2011). Response: the controversy of red blood cell-replete cord blood units. *Blood*;118. 480.
63. Akel, S., et al. (2014). Current thawing and infusion practice of cryopreserved cord blood: the impact on graft quality, recipient safety, and transplantation outcomes. *Transfusion* 54(11):2997-3009.
64. Ballen, K., et al. (2020) Unlicensed Umbilical Cord Blood Units Provide a Safe and Effective Graft Source for a Diverse Population: A Study of 2456 Umbilical Cord Blood Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 26(4):745-757.
65. Broxmeyer, H.E., et al. (2011). Hematopoietic stem/progenitor cells, generation of induced pluripotent stem cells, and isolation of endothelial progenitors from 21- to 23.5-year cryopreserved cord blood. *Blood* 117(18):4773-7.

66. Broxmeyer, H.E., et al (2003). High-efficiency recovery of functional hematopoietic progenitor and stem cells from human cord blood cryopreserved for 15 years. *PNAS* 100(2):645–650.
67. Mitchell, R, et al. (2015) Impact of long-term cryopreservation on single umbilical cord blood transplantation outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant* 21:50–54.
68. Nikiforow, S., et al. (2017). Lack of impact of umbilical cord blood unit processing techniques on clinical outcomes in adult double cord blood transplant recipients. *Cytotherapy* 19:272–284.
69. Kudek, M.R., et al (2016). Impact of graft-recipient ABO compatibility on outcomes after umbilical cord blood transplant for nonmalignant disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 22:2019–2024.
70. Konuma, T, et al. (2014). Effect of ABO blood group incompatibility on the outcome of single-unit cord blood transplantation after myeloablative conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant.* 20:577–581.
71. Romee, R., et al. (2013). Impact of ABO-mismatch on risk of GVHD after umbilical cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant* 48:1046–1049.
72. Wada, S., et al. (2019). No post-transplant pure red cell aplasia development in 106 major ABO incompatible cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant* 54:765–768.
73. Prasad, V.K., et al. (2009). Umbilical cord blood transplantation for non-malignant diseases. *Bone Marrow Transplant.* 44:643–651.
74. Thus, K.A., et al. (2016). Predicted Indirectly Recognizable HLA Epitopes Class I Promote Antileukemia Responses after Cord Blood Transplantation: Indications for a Potential Novel Donor Selection Tool. *Biol Blood Marrow Transplant.* 22(1):170-3.

Afkortingen

aGVHD	acute Graft-versus-Host Disease
CBU	Cord Blood Unit
CIBMTR	Center for International Blood and Marrow Transplant Research
DSA	Donor Specifieke Antistoffen
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
EFI	European Federation for Immunogenetics
GVH	Graft-versus-Host
GVL	Graft-versus-Leukemia
HLA	Humane Leukocyten Antigenen
HOVON	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland
HVG	Host-versus-Graft
IPA	Inherited Paternal Antigen
JACIE	Joint Accreditation Committee-ISCT and EBMT
MFI	Mean Fluorescence Intensity
MRD	Minimal Residual Disease
MUD	Matched Unrelated Donor
NIMA	Non-inherited Maternal Antigen
NMDP	National Marrow Donor Program
NRM	Non-Relapse Mortality
RBC	Red Blood Cell
SCT	Stamceltransplantatie
TNC	Total Nucleated Cell
UCBT	Umbilical Cord Blood Transplantation

Accordering

Gepasseerd in de
HOVON Werkgroep HLA
subgroep

Datum: 18-05-2021



Drs P. van Balen
Voorzitter

Gepasseerd in de
HOVON SCT Werkgroep

Datum: 08-06-2021



Dr. M. Schaap
Voorzitter

Gepasseerd in de
HLA Werkgroep Nederland

Datum: 06-10-2021



Dr. D.L. Roelen
Voorzitter