

# Leidraad selectie haplo- identieke donor

---

**HLA Werkgroep Nederland / HOVON SCT werkgroep HLA subgroep**

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

## Inhoudsopgave

Algemeen	2
Uitgangsvragen en aanbevelingen	3
Vraag 1: Wat is de definitie van een haplo-identieke donor en wat zijn de minimale match criteria?	5
Vraag 2: Welke HLA loci moeten minimaal getypeerd worden?	8
Vraag 3: Wat is de minimale resolutie van de HLA typering bij ontvanger en donor?	9
Vraag 4: Zijn er andere factoren met betrekking tot HLA compatibiliteit die in overweging moeten worden genomen bij de selectie, i.e. KIR-liganden, NIMA/IPA?	10
Vraag 5: Wanneer moeten HLA antistoffen bepaald worden?	12
Vraag 6: Wat is geldigheidsduur van de HLA antistofbepaling?	14
Vraag 7: Wat is de prioritering van de non-HLA variabelen CMV serostatus, leeftijd, geslacht en bloedgroep?	15
Literatuur	17

## Algemeen

Dit document beschrijft de Nederlandse richtlijn bij de selectie van Humane Leukocyten Antigenen (HLA) haplo-identiek gematchte verwante donoren (haplo donor) ten behoeve van hematopoietische stamceltransplantaties (SCT). Bij het opstellen van deze richtlijn is een hogere waarde gehecht aan de Europese data en is er uitsluitende gekeken naar studies die gebruik maken van het post-transplantatie cyclophosphamide (ptCy) protocol. De andere protocollen (zoals het GIAC protocol (GCSF-stimulatie van de donor; Intensieve immunosuppressie met post-transplantatie Ciclosporine A, mycophenolate mofetil, met kortdurend methotrexaat; ATG toegevoegd aan de conditionering ter voorkoming van GvHD en ondersteuning van engraftment; en een Combinatie van PBSC en beenmerg allografts)) zijn dermate afwijkend dat de daar verkregen data niet rechtstreeks kunnen worden geëxtrapoleerd naar het ptCy protocol.

Bij het kiezen van een haplo-identieke donor dient altijd overleg plaats te vinden met een HLA expert van een European Federation for Immunogenetics (EFI) geaccrediteerd laboratorium. De uiteindelijke verantwoordelijkheid voor de donorkeuze ligt bij het (waarnemend) hoofd van het transplantatieprogramma.

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 het College van Medisch Immunologen (HLA Werkgroep Nederland) en de SCT Werkgroep van HOVON.

## Uitgangsvragen en aanbevelingen

### **Vraag 1:**

Wat is de definitie van een haplo-identieke donor en wat zijn de minimale match criteria?

*Aanbeveling:* Donor en ontvanger moeten familie zijn en eenzelfde HLA haplo-type hebben. Een haplo-type verwijst naar een combinatie van 6 gelinkte HLA genen (HLA-A t/m HLA-DPB) die zijn doorgegeven op één ouderlijk chromosoom.

Dit is herleidbaar in de familie door het typeren van de biologische ouders en/of sibilings en/of kinderen.

*Aanbeveling:* Indien de haplotypes niet herleidbaar zijn moeten donor en ontvanger in elk geval op tweede veld niveau gematched zijn voor 1 allel per HLA-antigen (HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 en -DPB1) en minimaal 2 mismatches hebben.

*Aanbeveling:* Een biologische ouder of kind van de patiënt is per definitie haplo-identiek. Voor alle andere familieleden zoals broers, zussen, neven en nichten dienen de haplotypes in de familie voor zover mogelijk te worden geïdentificeerd. Indien de HLA haplotypes niet volledig kunnen worden herleid kan op basis van kansberekening en haplo-type frequenties, worden vastgesteld hoe aannemelijk het is dat patiënt en donor hetzelfde familiale haplo-type hebben.

*Aanbeveling:* Bij selectie van een donor is, wat betreft de HLA matching, een HLA haplo-type match voldoende. Er zijn vooralsnog geen aanwijzingen dat extra matching voor de andere HLA allelen tot betere transplantatie uitkomst leidt.

### **Vraag 2:**

Welke HLA loci moeten minimaal getypeerd worden?

*Aanbeveling:* De ontvanger en de uiteindelijk geselecteerde donor moeten tenminste getypeerd worden voor HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 en -DPB1. Typering van HLA-DRB3, -DRB4 en -DRB5 loci kan helpen bij het identificeren van de haplotypes.

### **Vraag 3:**

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 tweede veld niveau met uitsluiting van alle bekende null allelen. Tijdens de search fase (1<sup>e</sup> typering) en de identificatie van de haplotypes volstaat een eerste veld typering om te bepalen welke donoren in aanmerking komen.

### **Vraag 4:**

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

### **Vraag 5:**

Wanneer moeten HLA antistoffen bepaald worden?

*Aanbeveling:* Antistoffen tegen HLA klasse I en II moeten bepaald worden voorafgaande aan de donorselectie. Bij voorkeur dient een donor geselecteerd te worden waartegen de ontvanger geen HLA antistoffen heeft.

*Aanbeveling:* Indien de combinatie in aanwezigheid van antistoffen, toch getransplanteerd moet worden, dient aanvullend onderzoek te worden uitgevoerd om het risico van rejectie beter in te schatten (bijvoorbeeld CDC kruisproef of flow kruisproef). Op basis hiervan kan overwogen worden om de patiënt te desensitiseren om het risico op rejectie te verlagen.

**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 de non-HLA variabelen CMV serostatus, leeftijd, geslacht en bloedgroep?

*Aanbeveling:* Er zijn non-HLA variabelen die in studies een effect op uitkomsten laten zien na ptCy haploidentieke stamcel transplantaties. Per non-HLA variabele kan daardoor een aanbeveling worden gedaan. Momenteel zijn de data echter onvoldoende om een prioritering te geven van welke non-HLA variabele zwaarder moet wegen bij de donorselectie. Hiervoor wordt daarom in deze richtlijn geen aanbeveling gedaan. De CMV serostatus van de donor blijkt echter geen belangrijke factor om rekening mee te houden bij de donor keuze voor een haploidentieke donortransplantatie gebruikmakend van PTCy. Mocht er een ruime keuze aan donoren voorhanden zijn en na matching voor andere (non-HLA) variabelen nog een CMV gematchte donor beschikbaar zijn, dan wordt aangeraden een CMV gematchte donor te kiezen.

## Vraag 1: Wat is de definitie van een haplo-identieke donor en wat zijn de minimale match criteria?

### Aanbevelingen

*Aanbeveling:* Donor en ontvanger moeten familie zijn en eenzelfde HLA haplotype hebben. Een haplotype verwijst naar een combinatie van 6 gelinkte HLA genen (HLA-A t/m HLA-DPB) die zijn doorgegeven op één ouderlijk chromosoom.

Dit is herleidbaar in de familie door het typeren van de ouders en/of sibilings en/of kinderen.

*Aanbeveling:* Indien de haplotypes niet herleidbaar zijn moeten donor en ontvanger in elk geval op tweede veld niveau gematched zijn voor 1 allel per HLA-antigen (HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 en -DPB1) en minimaal 2 mismatches hebben.

*Aanbeveling:* Een biologische ouder of kind van de patiënt is per definitie haplo-identiek. Voor alle andere familieleden zoals broers, zussen, neven en nichten dienen de haplotypes in de familie voor zover mogelijk te worden geïdentificeerd. Indien de HLA haplotypes niet volledig kunnen worden herleid kan op basis van kansberekening en haplotype frequenties, worden vastgesteld hoe aannemelijk het is dat patiënt en donor hetzelfde familiale haplotype hebben.

*Aanbeveling:* Bij selectie van een donor is, wat betreft de HLA matching, een HLA haplotype match voldoende. Er zijn vooralsnog geen aanwijzingen dat extra matching voor de andere HLA allelen tot betere transplantatie uitkomst leidt.

### Onderbouwing

Transplantatie met een haplo-identieke verwante donor houdt in dat de donor een HLA haplotype deelt met de ontvanger. Dit betekent dat de haplo-identieke donor verwant is aan patiënt en genetisch hetzelfde HLA haplotype heeft als de ontvanger.

In de literatuur is niet altijd even duidelijk beschreven hoe men een haplo-identieke donor heeft gedefinieerd. Biologische kinderen en ouders van een patiënt, zijn per definitie HLA haplotype identiek. Zelfs in de zeldzame gevallen dat er een cross-over voor HLA heeft plaatsgevonden, is het kind of ouder haplotype identiek. Er zijn geen aanwijzingen dat een cis-trans configuratie van de HLA regio in een dergelijk geval van belang is.

Bij sibilings is het echter niet altijd even duidelijk of dit een bewezen HLA haplo-identieke donor is, omdat men niet altijd naar alle HLA loci heeft gekeken die bij een transplantatie van belang zijn (A, B, C, DRB1, DQB1 en DPB1) en niet in alle gevallen duidelijk is in hoeverre de haplotype overerving binnen de familie bevestigd is.

Voor andere verwante familieleden dan ouder of kind van de patiënt dienen de haplotypes in de familie voor zover mogelijk herleid te worden. Indien de HLA haplotypes niet volledig kunnen worden herleid kan op basis van kansberekening worden vastgesteld hoe aannemelijk het is dat patiënt en donor hetzelfde familiale haplotype hebben. Dit is afhankelijk van de graad van verwantschap, HLA informatie van andere familieleden en de frequentie van het gevonden haplotype in de populatie (zie tabel 1). Patiënt en donor dienen minimaal op tweede veld niveau getypeerd te worden zoals gedefinieerd in de EFI standaarden. In deze gevallen kan derde of vierde veld HLA typeer informatie en HLA-DRB3, -DRB4 en -DRB5 behulpzaam zijn. De data met betrekking tot het gebruik van andere familieleden dan ouder of kind als HLA haplo-identieke donor in de

ptCy setting is nog zeer beperkt. Een single centrum analyse van 33 transplantaties geeft vergelijkbare resultaten als transplantaties met een ouder of kind.[1]

**Tabel 1 Haplotype frequentie van de 10 meest voorkomende haplotypes in de Nederlandse populatie**

HLA-A	HLA-B	HLA-C	HLA-DRB1	HLA-DQB1	frequentie
01:01	08:01	07:01	03:01	02:01	6,93%
03:01	07:02	07:02	15:01	06:02	2,96%
02:01	07:02	07:02	15:01	06:02	2,05%
03:01	35:01	04:01	01:01	05:01	2,02%
02:01	40:01	03:04	13:02	06:04	1,28%
02:01	15:01	03:04	04:01	03:02	1,24%
29:02	44:03	16:01	07:01	02:02	0,86%
02:01	44:02	05:01	04:01	03:01	0,83%
02:01	08:01	07:01	03:01	02:01	0,75%
01:01	57:01	06:02	07:01	03:03	0,69%

In bovenstaande tabel zijn de 10 meest frequente haplotypes in de Nederlandse populatie aangegeven op basis van de Matchis donor populatie (ongeveer 250.000 donoren getypeerd voor exon 2+3 (klasse I) en exon 2 (klasse II)). Deze informatie kan gebruikt worden om de kans in te schatten dat een haplotype via een andere route in de potentiële haplo-donor terecht gekomen is. Hierbij moet uiteraard wel rekening worden gehouden met de etniciteit van de patiënt en de haplotype frequenties binnen die populatie. Voor patiënten met een andere etniciteit kan gebruik gemaakt worden van frequentie tabellen van be-the-match ([frequency.nmdp.org](http://frequency.nmdp.org)).

Uit data van centra die al langere tijd ervaring hebben met het ptCy protocol komt het beeld naar voren dat de transplantatie uitkomsten van haplo-identieke transplantaties vergelijkbaar zijn met die van een ge(mis)matchte verwante of onverwante transplantatie. In het position paper van de EBMT AML werkgroep is een uitgebreid overzicht weergegeven van de verschillende vergelijkende studies zijn uitgevoerd in AML.[2]

Naast een match voor 1 haplotype kan er nog sprake zijn van 1 of meerdere gematchte HLA allelen op het andere haplotype. In de huidige literatuur zijn er geen eenduidige aanwijzingen dat matching voor de additionele HLA-loci een gunstig effect heeft op graft-versus-host ziekte (GVHD), recidief ziekte, transplantatie gerelateerde mortaliteit (TRM) en overleving.

Kasamon et al. hebben in een cohort van 185 patiënten laten zien dat HLA matching geen effect heeft op acute GVHD en event-free survival.[3] In een latere publicatie zijn deze retrospectieve data (n=372) ook nog vergeleken met HLA gematchte transplantaties (192 verwant en 120 onverwant).[4] Hierbij vond men vergelijkbare uitkomsten voor “composite endpoints” op basis van mortaliteit, relapse en GVHD ondanks de verschillen in donor type, HLA matching en conditionering. Kanttekening bij deze studie is dat het zeer heterogene cohorten en behandel protocollen betrof.

Ook in meer recente studies vindt men geen correlatie tussen het aantal HLA mismatches en overall survival, non-relapse mortality (NRM), ernstige acute GVHD en chronische GVHD.[5, 6] In de laatste studie vond men enkel een significante effect van HLA-DRB1 antigen mismatches op acute GVHD (graad II tot IV).[6] Dit effect werd alleen gevonden in de groep patiënten die met ptCy was behandeld en niet in de ATG-groep en betrof eerste veld (antigen) maar niet tweede veld (allel) mismatches. Voor de multicentre analyse van de EBMT is het belangrijk te vermelden dat een groot deel van de hoge resolutie HLA data is verkregen door imputatie in plaats van typering.

In een studie in een klein maar homogeen cohort (n=58, PBSC wegens AML) zien Rashidi et al. dat HLA verschillen mogelijk wel een effect zouden kunnen hebben op outcome. Overall survival en het herstel van trombocyten en neutrofiële granulocyten zijn beter in de groep met 0-2 HLA mismatches in de Host-versus-Graft richting ten opzichte van de groep met 3 mismatches.[7]

Uit de studies die tot nog toe zijn gepubliceerd met het GIAC protocol, komt het beeld naar voren dat additionele HLA matching geen toegevoegde waarde heeft.[8, 9]

Hoewel de meeste studies geen effect van additionele HLA matching zien op overleving, zijn er ook enkele studies die een verband zien voor individuele loci of voor specifieke parameters (e.g. acute GVHD, trombocyten herstel) mogelijk in samenhang met de GVHD profylaxe (ptCy vs ATG) . Op basis hiervan is het op dit moment niet aan te bevelen om additionele HLA matching mee te nemen als selectie criterium in de selectie van een haplo-type identieke donor. Met de uitbreiding van het aantal haplo-identieke transplantaties blijft het wel een punt van aandacht om te kijken of uitgebreidere studies hier nog aanvullende informatie gaan opleveren.



## Vraag 2: Welke HLA 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. Typering van HLA-DRB3, -DRB4 en -DRB5 kan helpen bij het identificeren van haplotypes.

### **Onderbouwing**

Volgens EFI normen versie 7.0 [10] moet voor het identificeren van HLA haplotypes tenminste getypeerd worden voor de HLA-A, -B, -C en -DRB1 loci van ouders en siblings van de patiënt. Het typeren van additionele loci en/of hoge resolutie kan noodzakelijk zijn bij het uitsluiten van ambiguïteiten bij de haplotype toekenning. Wanneer niet alle haplotypes herleid kunnen worden, zijn deze loci onontbeerlijk voor het vaststellen van een haplotype match. Naast HLA-DQB1 moet nadrukkelijk ook HLA-DPB1 worden meegenomen omdat juist dit locus aan het uiteinde van de HLA regio inzicht geeft in een eventuele crossover of een ander haplotype.

### **Vraag 3: 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 tweede veld niveau met uitsluiting van alle bekende null allelen. Tijdens de search fase (1e typering) en de identificatie van de haplotypes volstaat een eerste veld typering om te bepalen welke donoren in aanmerking komen.

#### **Onderbouwing**

Zie hiervoor aanbeveling 1 van "Richtlijn selectie onverwante donor" ([www.hovon.nl](http://www.hovon.nl)).

## Vraag 4: 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

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

### Onderbouwing

#### KIR (ligand) matching

NK cel reactiviteit wordt gereguleerd door activerende en inhiberende receptoren waaronder de killer immunoglobuline-like receptoren (KIRs) welke een interactie aangaan met HLA klasse I. De inhiberende KIRs (iKIR), KIR2DL1 en KIR2DL2/3 binden aan HLA-C allelen met respectievelijk een C2 of een C1 motief terwijl KIR3DL1 bindt aan HLA-A (A\*23/\*24/\*32) of HLA-B allelen met een Bw4 motief. De oorspronkelijke interesse in NK cellen als potentiële bron voor een graft-versus-leukemie (GvL) effect komt uit de studies van de Perugia groep in haplo-identieke SCT in de T cel gedepleteerde setting waarbij een zeer duidelijk effect van een iKIR-ligand mismatch op basis van genotypering geassocieerd was met minder GVHD en relapse en een langere event free survival.[11, 12] In deze studie werd NK alloreactiviteit bevestigd met NK cel klonen welke individuele iKIRs tot expressie brachten. Het sterke GvL effect dat men in de studies uit Perugia zag, leek sterk samen te hangen met de zeer diepe T-cel depletie in dit protocol. Naast de invloed van iKIR, werd in enkele studies gevonden dat bepaalde activerende KIRs en/of aanwezigheid van een KIR haplotype B (groter aantal activerende KIRs) geassocieerd waren met een langere OS en minder relapse.[13, 14] Latere studies met verschillende transplantatie protocollen laten echter geen eenduidig beeld zien wat betreft de invloed KIR haplotypes, iKIR-iKIR-, KIR-ligand- of ligand-ligand incompatibiliteit.

Omdat het exacte transplantatie protocol van invloed op de uitkomst lijkt, is de huidige aanbeveling alleen gebaseerd op het zeer beperkte aantal studies uitgevoerd volgens het ptCy protocol. In de eerste studie werd een langere overall survival (OS) en event free survival (EFS) aangetoond in patiënten met een genetisch verschil in de aanwezigheid van iKIRs vs patiënten met identieke iKIRs.[14] Er werd geen effect van ligand-ligand en missing-ligand op transplantatie uitkomst gevonden. Daarnaast werd een langere OS, EFS en NRM gevonden in patiënten met KIR haplotype AA getransplanteerd met een donor met haplotype B+.[14] In de studie van Bastos-Oreiro et al. werd betere EFS en cumulatieve incidentie van relapse na 1 jaar gevonden in patiënten met een KIR-ligand mismatch (vs geen mismatch).[15] Daarnaast werd een beschermend effect van een donor met haplotype B+ gevonden terwijl aanwezigheid KIR2DS1 en KIR3DS1 niet geassocieerd was met betere EFS of OS.[15] Er werd geen verschil in acute GVHD gevonden tussen KIR-ligand gematchte vs gemismatchte transplantaties of in aan- of afwezigheid van iKIR mismatches.[15] In de derde studie, vonden Russo et al. geen effect van ligand-ligand incompatibiliteit op GVHD, relapse incidentie en OS.[16] In deze studie werd KIR geno- en/of fenotype niet in beschouwing genomen.

In een single center studie met 208 patiënten toonden Solomon et al. aan dat een kir-ligand mismatch geassocieerd was met betere OS en minder relapse.[17] Aanwezigheid van een haplotype B/x met KIR2DS2 was geassocieerd met betere OS en disease free survival (DFS).[17] Andere modellen om naar de invloed van NK alloreactiviteit te kijken gaven geen significante verschillen. In een retrospectieve studie van Willem et al. met 51 patiënten was een KIR-HLA mismatch geassocieerd met meer GVHD, minder relapse en een betere DFS en OS.[18] In deze studie had het merendeel van de patiënten een myeloïde ziekte en waren zij in complete remissie op moment van transplantatie en werd KIR-ligand incompatibiliteit bepaald op basis van HLA en KIR genotypes. In een multicenterstudie van de EBMT AML werkgroep met 444 AML patiënten was KIR-ligand mismatch geassocieerd met een slechtere DFS en OS. Dit was met name duidelijk in de groep waar perifeer bloed als stamcel bron gebruikt werden (46%). Daarnaast was een KIR-ligand mismatch geassocieerd met een trend voor meer relapse terwijl het niet geassocieerd was met GVHD of NRM.[19] Informatie over KIR genotypes was niet beschikbaar voor deze studie. Wanquet et al. vonden in een cohort van 144 patiënten

met verschillende soorten hematologische maligniteiten dat bij patiënten met actieve ziekte (n=63) op moment van transplantatie KIR-ligand mismatch geassocieerd was met minder relapse en een betere PFS en geen verschil in GVHD incidentie of NRM.[20] Een voordeel van KIR-ligand mismatch werd niet gevonden in patiënten in complete remissie (n=81). Torio et al. vonden in bij 30 patiënten dat een KIR-ligand mismatch of een AA KIR haplo type was geassocieerd met minder chronische GVHD maar er werd geen effect op OS en PFS gevonden.[21]

Samenvattend is het aantal studies in de ptCy haplo setting te beperkt en niet eenduidig genoeg om een aanbeveling te doen over het belang van selecteren van een haplo-identieke donor op basis van KIR-ligand of ligand-ligand. Ook de rol van activerende KIRs en de meerwaarde van het selecteren van donoren op basis van haplo type A vs B is (nog) niet duidelijk. Zie ook de EBMT guidelines 2019.[22]

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

Als een donor en ontvanger het paternale haplo type delen (IPA), zijn ze gemismatcht voor de niet overgeërfde maternale HLA antigenen (NIMA). Tijdens een zwangerschap komen het foetale en maternale immuunsysteem met elkaar in aanraking. Als gevolg van het ontstaan van microchimerisme kan er tolerantie ontstaan voor de niet overgeërfde maternale antigenen.

Er zijn verschillende studies die het effect van toleranties voor NIMA op de klinische uitkomst van een haplo-identieke stamcel transplantatie laten zien. Haplo-identieke siblings gematcht voor het paternale haplo type hebben minder ernstige acute GVHD.[23, 24] Wang et al. hebben in een grotere studie hetzelfde aangetoond. Patiënten die een transplantatie van een NIMA-gemismatchte donor kregen hadden een significante lagere incidentie van acute GVHD dan patiënten die een transplantatie ontvingen van een NIPA (niet overgeërfde paternale antigenen)-gemismatchte donor.[9]

In 2016 is een review van Chang et al. verschenen waarin de impact van verschillende donor selectiecriteria op de transplantatie uitkomst wordt beschreven voor zowel GIAC als ptCy protocol.[25] Alleen voor GIAC protocol is informatie beschikbaar over NIMA/NIPA mismatching. De conclusie is dat NIMA mismatching de voorkeur heeft boven NIPA mismatch voor dit protocol.

McCurdy et al. geeft in 2016 in een review aan dat er op dat moment nog niet voldoende bewijs was om een selectie criterium met betrekking tot NIMA mismatch aan te bevelen.[26] Selectie van sibling haplo-identieke donoren gebaseerd op NIMA mismatches is geassocieerd met verminderde GVHD en verbeterde overleving, maar dat werd niet in alle studies gevonden.

De publicaties over het NIMA/IPA effect in haplo-identieke transplantaties zijn vooral gebaseerd op het GIAC protocol. Over het ptCy protocol zijn nog onvoldoende gegevens bekend. De protocollen zijn dermate afwijkend dat de verkregen data niet rechtstreeks geëxtrapoleerd kan worden. Daarom volgt er voor het ptCy protocol geen aanbeveling. Zie ook de EBMT guidelines 2019.[22]

## Vraag 5: Wanneer moeten HLA antistoffen bepaald worden?

### Aanbevelingen

*Aanbeveling:* Antistoffen tegen HLA klasse I en II moeten bepaald worden voorafgaande aan de donorselectie. Bij voorkeur dient een donor geselecteerd te worden waartegen de ontvanger geen HLA antistoffen heeft.

*Aanbeveling:* Indien de combinatie in aanwezigheid van antistoffen, toch getransplanteerd moet worden, dient aanvullend onderzoek te worden uitgevoerd om het risico van rejectie beter in te schatten (bijvoorbeeld CDC kruisproef of flow kruisproef). Op basis hiervan kan overwogen worden om de patiënt te desensitiseren om het risico op rejectie te verlagen.

### 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 [27, 28]. 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 [29]. 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 antithymocytenglobuline (ATG) in het GIAC protocol. [30].

Met betrekking tot het myeloablatief conditioneren en reduced intensity conditionering is er ook gekeken naar de rol van antilichamen tegen HLA-A,B,C, DR, DQ en DP.[31] In deze studie hadden er 11 van de 79 patiënten antilichamen tegen de haplo-identieke donor en dit waren met name moeders tegen het haplotype van een kind. Bij vijf patiënten vond er een behandeling plaats om DSA te verwijderen. Pre-transplant DSA zijn een significante risk factor voor graft-failure en met name wanneer de MFI hoger was dan 10.000.

Met betrekking tot het non myeloablatief protocol in combinatie met ptCy is er ook voldoende bewijs dat pretransplantatie antilichamen gericht tegen HLA antigenen aanwezig op het haplotype van de donor van belang zijn. Dit werd aangetoond door studies van Ciurea in 2015 waar 22 van de 122 patiënten DSA hadden tegen de donor en waarbij een duidelijke hoger risico werd gevonden op graft falen in geval van complement-bindende DSA (C1q+) of DSA met waarden boven de 5000 (median MFI voor patiënten met engraftment was ongeveer 2000 terwijl de median MFI voor patiënten die faalden ongeveer 10000 was).[32]

In een recent review wordt uitgebreid ingegaan op de rol van antistoffen in de haplo-identieke setting en wordt advies gegeven met betrekking tot de detectie van antilichamen en de mogelijke behandeling. Een behandeling om de aanwezige DSA te verwijderen kan worden overwogen als het kiezen van een donor zonder de aanwezigheid van de HLA antigenen waartegen de DSA zijn gericht, niet mogelijk is. De strategieën die kunnen worden gebruikt worden in dit review uitgelegd.[33]

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 [34]. 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 [35]. In 6 van de 9 non-engrafting patiënten betrof dit antistoffen tegen HLA-DPB1. Dit gold voor MUD transplantaties maar zal mogelijk voor haplo-identieke verwante combinaties ook gelden.

## 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 halfwaarde tijd van ongeveer 3 weken [36, 37]. 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 de non-HLA variabelen CMV serostatus, leeftijd, geslacht en bloedgroep?

### Aanbeveling

Er zijn non-HLA variabelen die in studies een effect op uitkomsten laten zien na ptCy haploidentieke stamcel transplantaties. Per non-HLA variabele kan daardoor een aanbeveling worden gedaan. Momenteel zijn de data echter onvoldoende om een prioritering te geven van welke non-HLA variabele zwaarder moet wegen bij de donorselectie. Hiervoor wordt daarom in deze richtlijn geen aanbeveling gedaan. De CMV serostatus van de donor blijkt echter geen belangrijke factor om rekening mee te houden bij de donor keuze voor een haploidentieke donortransplantatie gebruikmakend van PTCy. Mocht er een ruime keuze aan donoren voorhanden zijn en na matching voor andere (non-HLA) variabelen nog een CMV gematchte donor beschikbaar zijn, dan wordt aangeraden een CMV gematchte donor te kiezen.

### Onderbouwing

#### CMV serostatus

Een kleine retrospectieve analyse in 2 centra verricht laat zien dat er een duidelijk effect op uitkomst is van de CMV serostatus van de patiënt ten nadele van een positieve serostatus. De serostatus van de donor heeft geen significant effect, echter een belangrijke kanttekening betreft de grootte en ongelijke verdeling van de groepen: R/D +/- 110, +/- 35, -/+ 26, -/- 36 in deze analyse.[38]

Uit een tweede ook kleine retrospectieve single center studie komt naar voren dat de combinatie van een seropositieve patiënt met een seronegatieve donor geassocieerd is met een significant slechtere survival (HR 2,54,  $p < 0,001$ ). Ook hier zijn de patiënt aantallen ongelijk verdeeld over de verschillende groepen: R/D +/- 108, +/- 56, -/+ 15, -/- 32.[17]

McCurdy et al. hebben in een grote groep (n=928) een analyse verricht naar de associatie tussen non-HLA donor karakteristieken en de uitkomst na haploidentieke donortransplantatie gebruikmakend van PTCy. Ook hier bleek onmiskenbaar dat CMV-seropositiviteit van de patiënt een negatieve risicofactor was voor uitkomst. Echter de CMV serostatus van de donor had geen invloed op uitkomstparameters.[39]

De EBMT analyse van Cesaro et al. kan op dit moment als de meest waardevolle analyse beschouwd worden: in een cohort van 983 CMV seropositieve patiënten is in de context van een haploidentieke donortransplantatie gebruikmakend van ptCy de waarde van de CMV serostatus van de donor onderzocht. Donor serostatus bleek geen effect te hebben op non-relapse mortaliteit noch overall survival.[40]

Al met al kan geconcludeerd worden dat op grond van bovengenoemde studies de CMV serostatus van de donor geen belangrijke factor is om rekening mee te houden bij de donor keuze voor een haploidentieke donortransplantatie gebruikmakend van PTCy.

*Aanbeveling:* De CMV serostatus van de donor is geen belangrijke factor om rekening mee te houden bij de donor keuze voor een haploidentieke donortransplantatie gebruikmakend van PTCy. Mocht er een ruime keuze aan donoren voorhanden zijn en na matching voor andere (non-HLA) variabelen nog een CMV gematchte donor beschikbaar zijn, dan wordt aangeraden een CMV gematchte donor te kiezen.

#### Leeftijd

Een retrospectieve analyse van 1270 patiënten na haploidentieke stamcel transplantatie laat zien dat patiënten die ouder waren dan 40 jaar, een slechtere overleving hadden als de donor een leeftijd had van 40 jaar of ouder (HR=1.74, CI 95% 1.22-2.47;  $P = .002$ ).[41] Kanttekening bij deze resultaten is dat 39% van de patiënten ouder dan 40 jaar in deze studie is behandeld met een andere schema dan het ptCy schema. Een kleine retrospectieve analyse in een cohort van 185 patiënt-donor paren liet in de setting van ptCy haploidentieke stamcel transplantatie geen effect van donor leeftijd (onder of boven 45 jaar) zien.[3]



*Aanbeveling:* Een jongere donor heeft de voorkeur boven een oudere donor. Indien de patiënt ouder dan 40 jaar is, wordt geadviseerd een donor jonger dan 40 jaar te verkiezen boven een oudere donor.

#### Geslacht

In de situatie van onverwante donor transplantaties is een vrouwelijke donor voor een mannelijke ontvanger lange tijd als een risicofactor naar voren gekomen.[42] Ook de analyse van Kasamon laat een negatief effect op event free survival zien bij een vrouwelijke donor voor een mannelijke ontvanger (HR 1.47, P = .04).[3] De analyse van Solomon en Canaani liet echter geen significant verschil in dit opzicht zien.[17, 41]

*Aanbeveling:* Het heeft de voorkeur om voor een mannelijke ontvanger een mannelijke donor te selecteren.

#### Bloedgroep

Een major ABO incompatibiliteit kan leiden tot een langdurige pure red cell aplasia in de posttransplantatie fase. Daarom wordt in het algemeen bij stamcel transplantaties aanbevolen een ABO compatibele donor te verkiezen boven een ABO incompatibele. De analyses van Solomon, Canaani en Kasamon laten echter geen significante verschillen in overleving zien gerelateerd aan bloedgroep verschillen tussen donor en ontvanger.[3, 17, 41]

*Aanbeveling:* Een ABO compatibele donor heeft de voorkeur boven een incompatibele. Indien geen ABO compatibele donor beschikbaar is, wordt een minor ABO mismatch verkozen boven een major.

#### Prioritering van de non-HLA variabelen

Er is in verschillende studies onderzoek gedaan naar de effecten van non-HLA variabelen op uitkomsten na ptCy haploidentieke stamcel transplantaties. Soms zijn de resultaten conflicterend. Toch kan er per non-HLA variabele vaak wel een aanbeveling worden gedaan.[22] Momenteel zijn de data echter onvoldoende om een prioritering te geven van welke non-HLA variabele zwaarder moet wegen bij de donorselectie.[22] Hiervoor wordt daarom in deze richtlijn geen aanbeveling gedaan.

De CMV serostatus van de donor blijkt echter geen belangrijke factor om rekening mee te houden bij de donor keuze voor een haploidentieke donortransplantatie gebruikmakend van PTCy. Mocht er een ruime keuze aan donoren voorhanden zijn en na matching voor andere (non-HLA) variabelen nog een CMV gematchte donor beschikbaar zijn, dan wordt aangeraden een CMV gematchte donor te kiezen.

## Literatuur

1. Elmariah, H., et al., *Haploidentical Bone Marrow Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide Using Non-First-Degree Related Donors*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018. **24**(5): p. 1099-1102.
2. Lee, C.J., et al., *Haploidentical hematopoietic cell transplantation for adult acute myeloid leukemia: a position statement from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation*. *Haematologica*, 2017. **102**(11): p. 1810-1822.
3. Kasamon, Y.L., 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): p. 482-9.
4. McCurdy, S.R., et al., *Comparable composite endpoints after HLA-matched and HLA-haploidentical transplantation with post-transplantation cyclophosphamide*. *Haematologica*, 2017. **102**(2): p. 391-400.
5. Raiola, A.M., et al., *Impact of HLA Disparity in Haploidentical Bone Marrow Transplantation Followed by High-Dose Cyclophosphamide*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018. **24**(1): p. 119-126.
6. Lorentino, F., et al., *The impact of HLA matching on outcomes of unmanipulated haploidentical HSCT is modulated by GVHD prophylaxis*. *Blood Adv*, 2017. **1**(11): p. 669-680.
7. Rashidi, A., et al., *HLA disparity is not inconsequential in peripheral blood T-replete haploidentical hematopoietic stem cell transplantation*. *Bone Marrow Transplant*, 2016. **51**(9): p. 1275-8.
8. Ikegame, K., et al., *Unmanipulated Haploidentical Reduced-Intensity Stem Cell Transplantation Using Fludarabine, Busulfan, Low-Dose Antithymocyte Globulin, and Steroids for Patients in Non-Complete Remission or at High Risk of Relapse: A Prospective Multicenter Phase I/II Study in Japan*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015. **21**(8): p. 1495-505.
9. Wang, Y., et al., *Who is the best donor for a related HLA haplotype-mismatched transplant?* *Blood*, 2014. **124**(6): p. 843-50.
10. EFI, S.a.Q.A.C. *Standards for histocompatibility & immunogenetics testing*. 2017 [cited 2018 13-Jan].
11. Ruggeri, L., et al., *Donor natural killer cell allorecognition of missing self in haploidentical hematopoietic transplantation for acute myeloid leukemia: challenging its predictive value*. *Blood*, 2007. **110**(1): p. 433-40.
12. Ruggeri, L., et al., *Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants*. *Science*, 2002. **295**(5562): p. 2097-100.
13. Verheyden, S., et al., *A defined donor activating natural killer cell receptor genotype protects against leukemic relapse after related HLA-identical hematopoietic stem cell transplantation*. *Leukemia*, 2005. **19**(8): p. 1446-51.
14. Symons, H.J., et al., *Improved survival with inhibitory killer immunoglobulin receptor (KIR) gene mismatches and KIR haplotype B donors after nonmyeloablative, HLA-haploidentical bone marrow transplantation*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2010. **16**(4): p. 533-42.
15. Bastos-Oreiro, M., et al., *Inhibitory killer cell immunoglobulin-like receptor (iKIR) mismatches improve survival after T-cell-repleted haploidentical transplantation*. *Eur J Haematol*, 2016. **96**(5): p. 483-91.
16. Russo, A., et al., *NK cell recovery after haploidentical HSCT with posttransplant cyclophosphamide: dynamics and clinical implications*. *Blood*, 2018. **131**(2): p. 247-262.
17. Solomon, S.R., et al., *Selecting the Best Donor for Haploidentical Transplant: Impact of HLA, Killer Cell Immunoglobulin-Like Receptor Genotyping, and Other Clinical Variables*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018. **24**(4): p. 789-798.
18. Willem, C., et al., *Impact of KIR/HLA Incompatibilities on NK Cell Reconstitution and Clinical Outcome after T Cell-Replete Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation with Posttransplant Cyclophosphamide*. *J Immunol*, 2019. **202**(7): p. 2141-2152.

19. Shimoni, A., et al., *Killer cell immunoglobulin-like receptor ligand mismatching and outcome after haploidentical transplantation with post-transplant cyclophosphamide*. *Leukemia*, 2019. **33**(1): p. 230-239.
20. Wanquet, A., et al., *Killer Cell Immunoglobulin-Like Receptor-Ligand Mismatch in Donor versus Recipient Direction Provides Better Graft-versus-Tumor Effect in Patients with Hematologic Malignancies Undergoing Allogeneic T Cell-Replete Haploidentical Transplantation Followed by Post-Transplant Cyclophosphamide*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018. **24**(3): p. 549-554.
21. Torio, A., et al., *Donor Selection Based on Killer Cell Immunoglobulin-Like Receptor (KIR) Genotype May Improve Outcome After T-Cell-Replete Haploidentical Transplantation*. *Transplant Proc*, 2018. **50**(2): p. 679-682.
22. Ciurea, S.O., et al., *The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) consensus recommendations for donor selection in haploidentical hematopoietic cell transplantation*. *Bone Marrow Transplant*, 2019.
23. van Rood, J.J., et al., *Effect of tolerance to noninherited maternal antigens on the occurrence of graft-versus-host disease after bone marrow transplantation from a parent or an HLA-haploidentical sibling*. *Blood*, 2002. **99**(5): p. 1572-7.
24. Ichinohe, T., et al., *Feasibility of HLA-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation between noninherited maternal antigen (NIMA)-mismatched family members linked with long-term fetomaternal microchimerism*. *Blood*, 2004. **104**(12): p. 3821-8.
25. Chang, Y.J., et al., *How do we choose the best donor for T-cell-replete, HLA-haploidentical transplantation?* *J Hematol Oncol*, 2016. **9**: p. 35.
26. McCurdy, S.R. and E.J. Fuchs, *Selecting the best haploidentical donor*. *Semin Hematol*, 2016. **53**(4): p. 246-251.
27. Zhang, X., et al., *The Role of HLA Antibodies in HLA Mismatched Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation*. *Clin Transpl*, 2014: p. 245-50.
28. Brand, A., I.N. Doxiadis, and D.L. Roelen, *On the role of HLA antibodies in hematopoietic stem cell transplantation*. *Tissue Antigens*, 2013. **81**(1): p. 1-11.
29. Ottinger, H.D., et al., *Positive serum crossmatch as predictor for graft failure in HLA-mismatched allogeneic blood stem cell transplantation*. *Transplantation*, 2002. **73**(8): p. 1280-5.
30. Chang, Y.J., 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**: p. 84.
31. Yoshihara, S., et al., *Risk and prevention of graft failure in patients with preexisting donor-specific HLA antibodies undergoing unmanipulated haploidentical SCT*. *Bone Marrow Transplant*, 2012. **47**(4): p. 508-15.
32. Ciurea, S.O., et al., *Complement-Binding Donor-Specific Anti-HLA Antibodies and Risk of Primary Graft Failure in Hematopoietic Stem Cell Transplantation*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015. **21**(8): p. 1392-8.
33. Ciurea, S.O., et al., *The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Consensus Guidelines for the Detection and Treatment of Donor-specific Anti-HLA Antibodies (DSA) in Haploidentical Hematopoietic Cell Transplantation*. *Bone Marrow Transplant*, 2018. **53**(5): p. 521-534.
34. Gladstone, D.E., et al., *Partially mismatched transplantation and human leukocyte antigen donor-specific antibodies*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013. **19**(4): p. 647-52.
35. Spellman, 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): p. 2704-8.
36. Anderson, C.L., et al., *Perspective-- FcRn transports albumin: relevance to immunology and medicine*. *Trends Immunol*, 2006. **27**(7): p. 343-8.
37. Kim, J., et al., *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): p. 146-55.

38. Crocchiolo, R., et al., *The patient's CMV serological status affects clinical outcome after T-cell replete haplo-HSCT and post-transplant cyclophosphamide*. Bone Marrow Transplant, 2016. **51**(8): p. 1134-6.
39. McCurdy, S.R., et al., *Effect of donor characteristics on haploidentical transplantation with posttransplantation cyclophosphamide*. Blood Adv, 2018. **2**(3): p. 299-307.
40. Cesaro, S., et al., *Comparable survival using a CMV-matched or a mismatched donor for CMV+ patients undergoing T-replete haplo-HSCT with PT-Cy for acute leukemia: a study of behalf of the infectious diseases and acute leukemia working parties of the EBMT*. Bone Marrow Transplant, 2018. **53**(4): p. 422-430.
41. Canaani, J., et al., *Donor age determines outcome in acute leukemia patients over 40 undergoing haploidentical hematopoietic cell transplantation*. Am J Hematol, 2018. **93**(2): p. 246-253.
42. Gratwohl, A., *The EBMT risk score*. Bone Marrow Transplant, 2012. **47**(6): p. 749-56.

Gepasseerd In de  
HOVON SCT Werkgroep  
HLA subgroep

Datum:  
15-10-2019



P. van Balen  
Voorzitter

Gepasseerd In de  
HOVON SCT Werkgroep

Datum:  
14-01-2020



Dr. N.P.M. Schaap  
Voorzitter

Gepasseerd In de  
HLA Werkgroep Nederland

Datum:  
26-11-2019



Dr. D.L. Roelen  
Voorzitter