

Leidraad selectie onverwante stamceldonoren

HOVON SCT HLA subwerkgroep

Versie 2.0, 1-10-2024

Dr. P. van Balen, LUMC, Leiden
Dr. A.A. van Beek, LUMC, Leiden
Dr. A.E.C. Broers, Erasmus MC Kankerinstituut, Rotterdam
Dr. L.B. Bungener, UMCG, Groningen
Dr. C.C.A. Geneugelijk, UMC Utrecht
Dr. G.N.Y. van Gorkom, MUMC, Maastricht
Drs. C.L.E. Hazenberg, UMCG, Groningen
Dr. N.M. Lardy, Sanquin, Amsterdam
Dr. M.V. Lukens, UMCG, Groningen
Dr. A. van der Meer, Radboud UMC, Nijmegen
Drs. L.M. Morsink, UMCG, Groningen
Dr. C.E. Rutten, Amsterdam UMC
Drs. J.A.E. Somers, Sanquin, Amsterdam
Dr. E. Spierings, Stichting Matchis
Dr. W.T.N. Swelsen, Sanquin, Amsterdam
Dr. C.E.M. Voorter, MUMC, Maastricht
Dr. L. Wieten, MUMC, Maastricht

Leidraad selectie onverwante stamceldonoren

Algemeen.....	3
Uitgangsvragen en aanbevelingen	4
Vraag 1: Wat is de minimale resolutie van de HLA typering bij ontvanger en donor?	6
Vraag 2: Welke loci moeten minimaal getypeerd worden?	8
Vraag 3: Op welke loci moet minimaal gematcht worden?	9
Vraag 4: Welke mismatches zijn acceptabel bij een 9/10 gematchte onverwante donor?	12
Vraag 5: Wanneer moeten HLA antistoffen bepaald worden?	15
Vraag 6: Wat is geldigheidsduur van de HLA antistofbepaling?	16
Vraag 7: Wat is de prioritering van non-HLA variabelen?	17
Literatuur	19
Afkortingen	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
Accordering	23

Algemeen

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

Dit document zal jaarlijks geëvalueerd worden, en eenmaal in de vijf jaar gereviseerd worden door de subwerkgroep HLA van de HOVON (Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland) SCT Werkgroep en mede bekrachtigd worden door het College van Medisch Immunologen (CMI) en de SCT Werkgroep van HOVON.

De aanbevelingen zoals beschreven in dit document zijn onafhankelijk van het gekozen graft-versus-host disease profylaxe protocol inclusief toepassing van posttransplantatie cyclofosfamide.

Uitgangsvragen en aanbevelingen

Vraag 1:

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

Aanbeveling 1: Zowel de ontvanger als de uiteindelijk geselecteerde donor moeten ten minste getypeerd worden op het 2^e veld niveau met uitsluiting van alle bekende null allelen.

Aanbeveling 2: Voor DRB3/4/5 volstaat een typering op het niveau van de P-groep.

Vraag 2:

Welke loci moeten minimaal getypeerd worden?

Aanbeveling: De ontvanger en de uiteindelijk geselecteerde donor moeten tenminste getypeerd worden op HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1, en -DPB1 en bij voorkeur voor -DRB3, -DRB4, -DRB5, -DQA1 en -DPA1.

Vraag 3:

Op welke loci moet minimaal gematcht worden?

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

Vraag 4:

Welke mismatches zijn acceptabel bij een 9/10 gematchte onverwante donor?

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

Aanbeveling 2: Een HLA-C*03:03/03:04 mismatch mag als een 9/10 minder immunogene mismatch geclassificeerd worden.

Aanbeveling 3: Een mismatch buiten het antigen recognition domain (bijv. HLA-DRB1*14:01 vs14:54) mag als een 9/10 minder immunogene mismatch geclassificeerd worden.

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

Vraag 5:

Wanneer moeten HLA antistoffen bepaald worden?

Aanbeveling 1: 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 2: Indien de onverwante donor in aanwezigheid van donor-specifieke antistoffen, toch geselecteerd wordt voor transplantatie, 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 verwogen 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 non-HLA variabelen?

Aanbeveling: Bij gelijke HLA match is leeftijd van alle non-HLA variabelen de belangrijkste factor om mee te wegen in de donorkeuze. Op grond van de beperkte literatuur is geconcludeerd dat er daarnaast geen concrete aanbeveling voor deze vraag gedaan kan worden.

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

Aanbeveling 1

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

Aanbeveling 2

Voor DRB3/4/5 volstaat een typering op het niveau van de P-groep.

Onderbouwing

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

Er zijn een aantal redenen om een typering op het 2^e veld niveau aan te bevelen. Allereerst zijn associaties van de HLA genen op allelniveau gelegen, waardoor een verandering buiten de peptide bindende groeve kan leiden tot de aanwezigheid van een ander allel voor een van de andere HLA genen (bijv. bij HLA-DRB1*14:01 hoort HLA-DRB3*02:24, bij HLA-DRB1*14:54 hoort HLA-DRB3*02:02). Verder heeft E. Petersdorf aangetoond dat HLA matching op haplotype niveau een gunstige invloed heeft op GvHD (graft-versus-host disease) (3) en dat SNPs (single nucleotide polymorphisms), gecodeerd door het HLA haplotype, maar gelokaliseerd buiten de HLA genen, invloed kunnen hebben op de uitkomsten na transplantatie (4). Door de HLA genen te typeren op allelniveau wordt een betere benadering verkregen van het HLA haplotype, dan wanneer alleen de peptide bindende groeve wordt bepaald.

Ten tweede kunnen ook verschillen buiten het peptide bindende domein mogelijk een effect hebben op transplantatie uitkomst. Petersdorf *et al.* laten in twee retrospectieve analyses zien dat mismatches in de B-leader (exon 1) geassocieerd zijn met een slechtere transplantatie uitkomst (5, 6). Een beperkt aantal studies liet eerder zien dat een aminozuurverschil buiten de peptide bindende groeve voor HLA-DRB1 (*14:01 t.o.v. *14:54) geen effect heeft op de transplantatie uitkomst t.o.v. 10/10 (7, 8). Echter, men dient zich te realiseren dat bij de meeste studies die kijken naar effecten van matching, alleen getypeerd

is voor de exonen die coderen voor de peptidebindende groeve en er zodoende ook niet gekeken is naar effecten van verschillen buiten deze groeve.

Vandaar de aanbeveling om als minimale resolutie van de HLA typering te typeren op 2^e veld niveau, d.w.z. dat alle exonen volledig in kaart zijn gebracht. Daarnaast is er een aantal allelen bekend, die een verschil hebben buiten het coderende gebied dat leidt tot afwezigheid van expressie van het HLA allel. Dit betreft de zogenaamde null allelen. Omdat dit duidelijk een impact heeft op transplantatie (9), moet hiervoor ook getypeerd worden en dient aan- of afwezigheid van alle bekende null allelen bepaald te worden.

Vraag 2: Welke loci moeten minimaal getypeerd worden?

Aanbeveling

De ontvanger en de uiteindelijk geselecteerde donor moeten tenminste getypeerd worden op HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1, en -DPB1 en bij voorkeur voor HLA-DRB3, -DRB4, -DRB5, -DQA1 en -DPA1.

Onderbouwing

Volgens de huidige EFI normen (10) moet tenminste getypeerd worden voor de HLA-A, -B, -C en -DRB1 loci. Het typeren van additionele loci hangt samen met de rol van mismatching op deze loci in relatie tot transplantatie uitkomst. Dit aspect staat beschreven onder vraag 3. Hoewel voor HLA-DRB3, -DRB4, -DRB5, -DQA1 en -DPA1 geldt dat het klinische belang niet onomstotelijk is aangetoond, kan het typeren van deze loci helpen bij haplotype matching. Daarnaast is typeren noodzakelijk bij aanwezigheid van antistoffen tegen deze loci. In het kader van efficiëntie is daarom de aanbeveling om voor al deze 11 loci te typeren. Een alternatieve benadering kan zijn om alleen HLA-DRB3, -DRB4, -DRB5, -DQA1 en -DPA1 te typeren in het geval dat een ontvanger antistoffen tegen deze HLA moleculen heeft en er een gerede kans is op een mismatch voor dit locus.

Vraag 3: Op welke loci moet minimaal gematcht worden?

Aanbeveling

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

Onderbouwing

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

Diverse retrospectieve studies zijn uitgevoerd naar de minimale mate van HLA matching geassocieerd met de beste uitkomst (11-16). De resultaten van deze analyses zijn niet eenduidig te interpreteren. Een grote Duitse retrospectieve analyse van 2646 patiënt-donor paren bevestigt dat HLA-A, -B, -C en -DRB1 mismatches gepaard gaan met de hoogste mortaliteit.

Lee *et al.* heeft een analyse verricht onder 3857 patiënt-donor paren vanuit de National Marrow Donor Program (NMDP), waar beenmerg als stamcelbron werd gebruikt. Hier bleek een 8/8 (HLA-A, -B, -C, -DRB1) match de minimale mate van matching te zijn (14).

HLA-DQB1

Hoewel er in de door Fürst *et al.* uitgevoerde studie geen statistische significantie werd behaald, waren er aanwijzingen dat één enkele HLA-DQB1 antigeen mismatch een risico factor is voor slechtere transplantatie uitkomst (13). In een NMDP studie (14) had een enkele HLA-DQB1 mismatch echter geen invloed op de overleving. Een analyse in een cohort van 1933 ontvangers van een onverwant perifeer bloed stamceltransplantaat leverde dezelfde resultaten op in die zin dat er geen meerwaarde werd gevonden van HLA-DQB1 matching als er reeds sprake was van een 8/8 match (12). Een HLA-DQB1 mismatch samen met een mismatch op een van de andere loci had in de NMDP studie een klein maar niet significant negatief effect op overleving, hetgeen door resultaten uit andere studies ondersteund wordt (11, 14, 17).

In zijn algemeenheid wordt het analyseren van het effect van HLA-DQB1 (mis)matching op de uitkomst van transplantatie bemoeilijkt door het sterke linkage-disequilibrium met het HLA-DRB1 locus. Daarnaast is aangetoond dat HLA-DQB1 mismatches naast mismatches op andere loci niet geassocieerd zijn met statistisch significanter slechtere overleving (12, 18-20).

HLA-DRB3/4/5

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

De grootste studie waarin HLA-DRB3/4/5 mismatching is onderzocht is een NMDP 1988-2004 cohort van 3853 patiënten waarin gekeken werd naar het effect van mismatching van de laag tot expressie komende HLA loci HLA-DPB1, -DQB1 en -DRB3/4/5 (17). In deze groep patiënten met voornamelijk beenmergtransplantaties (94%), zaten 409 patiënten met

een DRB3/4/5 mismatch en 9 patiënten met 2 mismatches voor DRB3/4/5. Mismatches voor DRB3/4/5 waren in deze studie niet geassocieerd met overleving (overall survival; OS), ziektevrije overleving (disease free survival; DFS), recidief, transplant related mortality (TRM) of graad 3-4 acute GvHD. Er was wel een effect van meerdere mismatches van HLA-DRB3/4/5, -DQB1 en -DPB1 op OS in de 7/8 gematchte groep patiënten.

Een tweede studie onderzocht een cohort van 251 patiënten getransplanteerd tussen 2004 en 2010 met een 10/10 gematchte donor waarvan 52% PBSC (peripheral blood stem cells) transplantaties (21). De meerderheid was gematcht voor DRB3/4/5 (85%), bij 23 patiënten was sprake van een DRB3 mismatch en bij 14 patiënten was sprake van een DRB4 mismatch (geen DRB5 mismatches). DRB3 mismatches hadden geen invloed op OS, GvHD, DFS en TRM, maar een DRB4 mismatch had wel een significante invloed op OS, acute GvHD en TRM.

Een meer recente analyse van een groot Duits cohort (2000-2014, n=3410) van vooral wat oudere patiënten (± 54 jaar gemiddeld) laat een effect zien van een mismatch in het antigeen recognition domain ARD van DRB3/4/5 op transplantatie uitkomsten in de 10/10 groep maar niet statistisch significant in de 9/10 groep (22). De meerderheid van deze patiënten (95%) ontving een PBSC transplantaat.

HLA-DPB1

Voor HLA-DPB1 is er op dit moment geen consensus of er wel of niet gematcht moet worden en op welke wijze er eventueel gematcht zou moeten worden, op allelen of op epitopen. Enerzijds laten diverse studies zien dat mismatches op allel niveau leiden tot lagere relapse, hogere GvHD en afhankelijk van de balans tussen deze is er netto wel of geen effect op de totale overleving (16, 23-30). Anderzijds zijn er een aantal studies waarin geen verschillen gevonden werd tussen DPB1 allel gematchte en niet gematchte transplantaties, mogelijk door een te gering aantal patiënten of een te diverse groep van patiënten (14, 31-35).

Naast de reguliere matching op allel niveau heeft de groep van Fleischhauer *et al.* epitopen op het DPB1 molecuul gedefinieerd (T-cel epitopen; TCE) op basis waarvan de HLA-DPB1 allelen kunnen worden gegroepeerd. Mismatches binnen de TCE groep zijn in dit geval permissive, daarbuiten non-permissive (36).

Voor de TCE groep matching geldt dat permissive en/of allel matching een betere OS geeft, met minder GvHD en vergelijkbare relapse tov non-permissive TCE matching (16, 35, 37, 38). Verder blijkt allel matching geen verschil in OS te geven ten opzichte van TCE permissiveness. Verschillende studies hebben aangetoond dat er een associatie is tussen HLA-DPB1 mismatches en acute GvHD. Dit gaat gepaard met een verlaagde kans op relapse. De uiteindelijke overleving lijkt niet door DPB1 mismatches te worden beïnvloed (16, 26).

Inmiddels zijn er sterke indicaties dat het TCE model gebaseerd is op verhoogde en verlaagde expressie van de diverse HLA-DPB1 allelen (39), hetgeen past bij de uitkomsten van een eerdere studie waarin een associatie gevonden is tussen overleving en expressie niveaus van de verschillende HLA-DPB1 allelen (40). Een alternatieve verklaring voor de effecten van HLA-DPB1 mismatches op de transplantatie uitkomsten kan gelegen zijn in de indirecte herkenning van HLA-DPB1 T-cel epitopen (41).

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

Vraag 4: Welke mismatches zijn acceptabel bij een 9/10 gematchte onverwante donor?

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

Aanbeveling 1

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

Onderbouwing

Hoewel de studie van Lee *et al.* suggereert dat mismatches op HLA-B en -C mogelijk minder schadelijk zijn dan mismatches op HLA-A en -DRB1 zijn de data daarvan niet overtuigend. Een HLA-C antigeen mismatch is namelijk geassocieerd met een lagere kans op overleving (12, 14, 42) ten opzichte van HLA gematchte paren.

Ook voor niet-maligne ziektes geldt dat een mismatch op HLA-A, -B, -C of -DRB1 maar niet op HLA-DQB1 of -DPB1, geassocieerd is met een hogere mortaliteit (18). Deze HLA mismatches zijn daarbij sterk geassocieerd met transplantaatfalen.

Er zijn studies die laten zien dat als er alleen één HLA-DQB1 mismatch aanwezig is er geen significant effect is op transplantatie uitkomst (12, 14). De studie van Fürst *et al.* 2013 levert echter aanwijzingen dat een enkele HLA-DQB1 antigeen mismatch mogelijk tot een slechtere transplantatie uitkomst kan leiden (13). De sterke DRB1-DQB1 associatie resulteert echter in een beperkte groepsgrootte voor enkelvoudige DQB1 gemismatchte paren. De antigeen mismatches zullen met name voortkomen uit DQB1*03:01/*03:02 mismatches onder de DRB1*04 en de DQB1*02:02/*03:03 onder de DRB1*07. In geval er al een HLA-A, -B, -C of -DRB1 mismatch aanwezig is, geeft een additionele HLA-DQB1 mismatch mogelijk een extra risico (11, 13, 14). In een studie van de IHWG (43) is ook gekeken naar het effect van HLA-DQA1/DQB1 heterodimeer mismatches op transplantaat uitkomst. Deze studie is nog niet gevalideerd en nemen we om die reden nog niet mee in ons advies in deze richtlijn.

Wat betreft HLA-B is in een tweetal retrospectieve studies van Petersdorf *et al.* gevonden dat een aminozuurverschil buiten de peptide bindende groeve kan leiden tot een slechtere transplantatie uitkomst. De mismatch bevindt zich in de HLA-B leader (rs1050458C/T, exon 1, positie -21), die geen onderdeel uitmaakt van het mature HLA molecuul. De hoofdbevinding van deze studies is dat een HLA-B leader match tot betere uitkomsten leidt dan een HLA-B leader mismatch. Het bestudeerde cohort (n=1457) was afkomstig van transplantatiecentra uit Australië, Europa, Japan en Noord-Amerika (5, 6). Ook deze studies zijn nog niet gevalideerd en nemen we om die reden nog niet mee in ons advies in deze richtlijn.

Aanbeveling 2

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

Onderbouwing

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

Een studie van Fernandez-Vina *et al.* heeft aangetoond dat transplantaties met een HLA-C*03:03 versus *03:04 mismatch dezelfde transplantatie uitkomst geven als 8/8 gematchte paren (42). Met behulp van CTLp assays is dit *in vitro* verder onderbouwd (44).

In een studie onder patiënten met 'reduced-intensity' conditionering (RIC) was HLA-C*03:03/03:04 niet geassocieerd met een betere transplantatie uitkomst wanneer deze vergeleken werd met andere 7/8 gematchte transplantaties (32).

Aanbeveling 3

Een mismatch buiten het antigen recognition domain (bijv HLA-DRB1*14:01 vs14:54) mag als een 9/10 minder immunogene mismatch geclassificeerd worden.

Onderbouwing

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

Aanbeveling 4

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

Onderbouwing

Voor alle benaderingen om de permissible mismatch te definiëren, geldt dat men zich conceptueel richt op de cellulaire immuunrespons afkomstig van de donor, gericht tegen de ontvanger. Voor elke benadering geldt dan ook theoretisch dat de richting van de mismatch (GvH; Graft-versus-Host of HvG; Host-versus-Graft) een effect zou moeten hebben op de transplantatie uitkomst. In een studie van Hurley *et al.* is in een groep van 2687 myeloablatieve transplantaties met onverwante donors in patiënten met een maligne ziekte gekeken naar het effect van de richting van de mismatches op transplantatie uitkomsten (45). Een GvH mismatch (n=119) heeft in dit cohort inderdaad hetzelfde transplantatie risico als een 7/8 mismatch in beide richtingen (n=1393). Beide hebben een significant slechtere ziekte vrije overleving dan een transplantatie met een 8/8 gematchte donor (n=1063). Voor een 7/8 HvG mismatch (n=112) geldt dat er een verminderde risico op GvHD is zonder toename van relapse of verminderde kans op het aanslaan van het transplantaat vergeleken met een 7/8 mismatch in beide richtingen. Kanda *et al.* bevestigt deze bevindingen in een Japans cohort met beenmergdonors (n=1020 bidirectioneel 7/8, n=83 GvH 7/8, n=83 HvG

7/8, n=2570 8/8) (46). Deze studies suggereren dat een dergelijk biologisch principe ook van kracht is in de 9/10 situatie.

Vraag 5: Wanneer moeten HLA antistoffen bepaald worden?

Aanbeveling 1

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 2

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 (47, 48). 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 (49). 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 (50).

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 (51). 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 (52). In 6 van de 9 non-engrafting patiënten betrof dit antistoffen tegen HLA-DPB1.

Vraag 6: Wat is geldigheidsduur van de HLA antistofbepaling?

Aanbeveling

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

Onderbouwing

De aanwezigheid van HLA antistoffen is zeer dynamisch. Enerzijds kunnen patiënten in de aanloop naar een stamceltransplantatie worden blootgesteld aan lichaamsvreemd HLA bijv. ten gevolge van de toediening van bloedproducten. 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 (53, 54). 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 het (waarnemend) hoofd van het transplantatieprogramma op basis van ziektebeeld en beschikbaarheid van alternatieve donoren in overleg met een HLA expert van een EFI geaccrediteerd laboratorium of er wel of niet voor een andere donor gekozen wordt.

Vraag 7: Wat is de prioritering van non-HLA variabelen?

Aanbeveling

Bij gelijke HLA match is leeftijd van alle non-HLA variabelen de belangrijkste factor om mee te wegen in de donorkeuze. Op grond van de beperkte literatuur is geconcludeerd dat er daarnaast geen concrete aanbeveling voor deze vraag gedaan kan worden.

Onderbouwing

Leeftijd

Er zijn enkele retrospectieve analyses gepubliceerd die laten zien dat leeftijd van de donor van invloed is op de uitkomst na transplantatie. De analyse van Kollman *et al.* toont dat bij onverwante HLA-gematchte patiënt-donor paren de uitkomst het beste is als gebruik gemaakt wordt van donoren met een leeftijd van 18-32 jaar (15). Met elke stijging van 10 jaar neemt de hazard ratio voor overall mortaliteit toe met 5.5%. Shaw *et al.* hebben een donorselectie score ontwikkeld waarin donorkarakteristieken die geassocieerd zijn met een betere overleving bij gebruik van een 8/8 HLA gematchte onverwante donor gewogen worden. Donor leeftijd was de enige variabele die geassocieerd was met een betere OS (55).

Bloedgroep

Kimura *et al.* analyseerden het effect van bloedgroep (ABO) verschil op uitkomst parameters in een cohort van 5549 patiënt-donor paren in de registry van het Japan Marrow Donor programma (56). Zowel minor als major mismatches hadden een significante invloed op OS, non-relapse mortality (NRM) en GvHD. Hoewel minder uitgesproken, werd hetzelfde waargenomen door Kollman *et al.* in de recente CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research) analyse naar het effect van donor karakteristieken op OS (15). Weliswaar werd dit effect alleen gezien in de trainingsset met 6349 patiënt-donor paren (transplantatie periode van 1988 en 2006) en niet in het recentere validatie cohort (transplantatie periode van 2007 tot 2011; 4690 patiënt-donor paren).

Cytomegalovirus (CMV) serostatus

Zowel in de EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation) risico score (57) als in de CIBMTR analyse van Kollman *et al.* (15) is de CMV serostatus van de donor geen sterke risicofactor voor uitkomst na SCT. Kollman laat zien dat CMV seropositieve patiënten een duidelijk verhoogd risico op mortaliteit hebben vergeleken met CMV seronegatieve patiënten (15). Bij de CMV seronegatieve patiënten speelt de serostatus van de donor geen enkele rol. Een single center analyse onder 955 patiënt-donor paren is geheel in lijn met de CIBMTR gegevens (58). In deze single center studie werden alle patiënten voorbehandeld met ATG. In deze specifieke setting bleek een slechtere overleving onder de CMV seropositieve patiënten getransplanteerd met een seronegatieve donor in vergelijking met een seropositieve patiënt-donor combinatie. Dit laatste is in lijn met niet-gepubliceerde ervaringen vanuit centra waar enige vorm van T-cel depletie wordt toegepast bij HLA identieke donor transplantaties.

Geslacht, zwangerschap en gewicht

Retrospectieve analyses van de EBMT hebben laten zien dat donor-ontvanger sekse match belangrijk is, met meer chronische GvHD en een slechtere OS bij gebruik van een vrouwelijke donor voor een mannelijke ontvanger (59, 60). In de al eerder genoemde analyse door Kollman *et al.* is het geslacht op zichzelf geen duidelijke risicofactor voor OS (15). In deze analyse komt echter wel naar voren dat voorgaande zwangerschappen van de donor de enige niet HLA variabele is die geassocieerd is met chronische GvHD en hiermee een lager relapse risico. Echter dit positieve effect wordt tenietgedaan door een hogere NRM. Samenvattend kan gesteld worden dat t.a.v. geslacht en zwangerschap bij gelijke HLA kenmerken de voorkeur uitgaat naar een mannelijke dan wel een nullipara vrouwelijke onverwante donor.

T.a.v. gewicht is bij perifeer bloed stamceltransplantatie slechts een zwakke correlatie tussen het gewicht van de donor en het verzamelde absolute aantal CD34 positieve cellen. Bij beenmergtransplantatie is het gewicht van de donor een belangrijkere factor. Bij gelijke HLA kenmerken gaat de voorkeur uit naar een donor die wat gewicht betreft gelijk aan of zwaarder is dan de patiënt/ontvanger (61, 62).

Literatuur

1. Marsh SG, Albert ED, Bodmer WF, Bontrop RE, Dupont B, Erlich HA, et al. Nomenclature for factors of the HLA system, 2010. *Tissue Antigens*. 2010;75(4):291-455.
2. Marsh SG, Albert ED, Bodmer WF, Bontrop RE, Dupont B, Erlich HA, et al. An update to HLA nomenclature, 2010. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(5):846-8.
3. Petersdorf EW, Malkki M, Gooley TA, Martin PJ, Guo Z. MHC haplotype matching for unrelated hematopoietic cell transplantation. *PLoS Med*. 2007;4(1):e8.
4. Petersdorf EW, Malkki M, Horowitz MM, Spellman SR, Haagenson MD, Wang T. Mapping MHC haplotype effects in unrelated donor hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2013;121(10):1896-905.
5. Petersdorf EW, Carrington M, O'hUigin C, Bengtsson M, De Santis D, Dubois V, et al. Role of *HLA-B* exon 1 in graft-versus-host disease after unrelated haemopoietic cell transplantation: a retrospective cohort study. *Lancet haematol*. 2020;7(1):E50-E60.
6. Petersdorf EW, Stevenson P, Bengtsson M, De Santis D, Dubois V, Gooley T, et al. HLA-B leader and survivorship after HLA-mismatched unrelated donor transplantation. *Blood*. 2020;136(3):362-369.
7. Pasi A, Crocchiolo R, Bontempelli M, Carcassi C, Carella G, Crespiatico L, et al. The conundrum of HLA-DRB1*14:01/*14:54 and HLA-DRB3*02:01/*02:02 mismatches in unrelated hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46(7):916-22.
8. Xiao Y, Lazaro AM, Masaberg C, Haagenson M, Vierra-Green C, Spellman S, et al. Evaluating the potential impact of mismatches outside the antigen recognition site in unrelated hematopoietic stem cell transplantation: HLA-DRB1*1454 and DRB1*140101. *Tissue Antigens*. 2009;73(6):595-8.
9. Elsner HA, Blasczyk R. Immunogenetics of HLA null alleles: implications for blood stem cell transplantation. *Tissue Antigens*. 2004;64(6):687-95.
10. EFI SaQAC. Standards for histocompatibility & immunogenetics testing version 8.0 [Efi-Web | Standards Committee](#) European Federation for Immunogenetics; 2020 .
11. Petersdorf EW, Anasetti C, Martin PJ, Gooley T, Radich J, Malkki M, et al. Limits of HLA mismatching in unrelated hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2004;104(9):2976-80.
12. Woolfrey A, Klein JP, Haagenson M, Spellman S, Petersdorf E, Oudshoorn M, et al. HLA-C antigen mismatch is associated with worse outcome in unrelated donor peripheral blood stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17(6):885-92.
13. Furst D, Muller C, Vucinic V, Bunjes D, Herr W, Gramatzki M, et al. High-resolution HLA matching in hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective collaborative analysis. *Blood*. 2013;122(18):3220-9.
14. Lee SJ, Klein J, Haagenson M, Baxter-Lowe LA, Confer DL, Eapen M, et al. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood*. 2007;110(13):4576-83.
15. Kollman C, Spellman SR, Zhang MJ, Hassebroek A, Anasetti C, Antin JH, et al. The effect of donor characteristics on survival after unrelated donor transplantation for hematologic malignancy. *Blood*. 2016;127(2):260-7.
16. Pidala J, Lee SJ, Ahn KW, Spellman S, Wang HL, Aljurf M, et al. Nonpermissive HLA-DPB1 mismatch increases mortality after myeloablative unrelated allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2014;124(16):2596-606.
17. Fernandez-Vina MA, Klein JP, Haagenson M, Spellman SR, Anasetti C, Noreen H, et al. Multiple mismatches at the low expression HLA loci DP, DQ, and DRB3/4/5 associate with adverse outcomes in hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2013;121(22):4603-10.
18. Horan J, Wang T, Haagenson M, Spellman SR, Dehn J, Eapen M, et al. Evaluation of HLA matching in unrelated hematopoietic stem cell transplantation for nonmalignant disorders. *Blood*. 2012;120(14):2918-24.
19. Passweg JR, Schanz U, Chalandon Y, Gungor T, Baldomero H, Heim D, et al. High-resolution HLA matching in unrelated donor transplantation in Switzerland: differential impact of class I and class II mismatches may reflect selection of nonimmunogenic or weakly immunogenic DRB1/DQB1 disparities. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(9):1201-5.
20. Spellman SR, Eapen M, Logan BR, Mueller C, Rubinstein P, Setterholm MI, et al. A perspective on the selection of unrelated donors and cord blood units for transplantation. *Blood*. 2012;120(2):259-65.
21. Detrait M, Morisset S, Chalandon Y, Yakoub-Agha I, Dufosse F, Labalette M, et al. Suggestive evidence of a role of HLA-DRB4 mismatches in the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with HLA-10/10-matched unrelated donors: a French-Swiss retrospective study. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(10):1316-20.
22. Tsamadou C, Engelhardt D, Platzbecker U, Sala E, Valerius T, Wagner-Drouet E, et al. *HLA-DRB3/4/5* Matching Improves Outcome of Unrelated Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol*. 2021 Dec 14;12:771449.
23. Petersdorf EW, Gooley T, Malkki M, Anasetti C, Martin P, Woolfrey A, et al. The biological significance of HLA-DP gene variation in haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol*. 2001;112(4):988-94.
24. Loiseau P, Esperou H, Busson M, Sghiri R, Tamouza R, Hilarius M, et al. DPB1 disparities contribute to severe GVHD and reduced patient survival after unrelated donor bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2002;30(8):497-502.

25. Shaw BE, Potter MN, Mayor NP, Pay AL, Smith C, Goldman JM, et al. The degree of matching at HLA-DPB1 predicts for acute graft-versus-host disease and disease relapse following haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2003;31(11):1001-8.
26. Shaw BE, Gooley TA, Malkki M, Madrigal JA, Begovich AB, Horowitz MM, et al. The importance of HLA-DPB1 in unrelated donor hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2007;110(13):4560-6.
27. Ludajic K, Balavarca Y, Bickeboller H, Pohlreich D, Kouba M, Dobrovolska M, et al. Impact of HLA-DPB1 allelic and single amino acid mismatches on HSCT. *Br J Haematol.* 2008;142(3):436-43.
28. Shaw BE, Mayor NP, Russell NH, Apperley JF, Clark RE, Cornish J, et al. Diverging effects of HLA-DPB1 matching status on outcome following unrelated donor transplantation depending on disease stage and the degree of matching for other HLA alleles. *Leukemia.* 2010;24(1):58-65.
29. Bettens F, Passweg J, Schanz U, Chalandon Y, Heim D, Gungor T, et al. Impact of HLA-DPB1 haplotypes on outcome of 10/10 matched unrelated hematopoietic stem cell donor transplants depends on MHC-linked microsatellite polymorphisms. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18(4):608-16.
30. Malki MMA, Gendzekhadze K, Stiller T, Mokhtari S, Karanes C, Parker P, et al. Protective effect of HLA-DPB1 mismatch remains valid in reduced-intensity conditioning unrelated donor hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2020 Feb;55(2):409-418.
31. Gagne K, Loiseau P, Dubois V, Dufosse F, Perrier P, Dormoy A, et al. Is there any impact of HLA-DPB1 disparity in 10/10 HLA-matched unrelated hematopoietic SCT? Results of a French multicentric retrospective study. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50(2):232-6.
32. Verneris MR, Lee SJ, Ahn KW, Wang HL, Battiwalla M, Inamoto Y, et al. HLA Mismatch Is Associated with Worse Outcomes after Unrelated Donor Reduced-Intensity Conditioning Hematopoietic Cell Transplantation: An Analysis from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(10):1783-9.
33. Pan Z, Yuan X, Li Y, Wu X, Zhu W, Bao X, et al. Dynamic Detection of Anti-Human Leukocyte Antigen (HLA) Antibodies but not HLA-DP Loci Mismatches Can Predict Acute Graft-versus-Host Disease and Overall Survival in HLA 12/12-Matched Unrelated Donor Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Hematological Malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(1):86-95.
34. Burt C, Parker A, McQuaker G, Copland M, Brierley C, Little AM, et al. In a 12-allele analysis HLA-DPB1 matching is associated with improved OS in leukaemic and myelodysplastic patients receiving myeloablative T-cell-depleted PBSCT from unrelated donors. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(5):657-63.
35. Crocchiolo R, Zino E, Vago L, Oneto R, Bruno B, Pollichieni S, et al. Nonpermissive HLA-DPB1 disparity is a significant independent risk factor for mortality after unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2009;114(7):1437-44.
36. Fleischhauer K, Shaw BE, Gooley T, Malkki M, Bardy P, Bignon JD, et al. Effect of T-cell-epitope matching at HLA-DPB1 in recipients of unrelated-donor haemopoietic-cell transplantation: a retrospective study. *Lancet Oncol.* 2012;13(4):366-74.
37. Zino E, Frumento G, Marktel S, Sormani MP, Ficara F, Di Terlizzi S, et al. A T-cell epitope encoded by a subset of HLA-DPB1 alleles determines nonpermissive mismatches for hematologic stem cell transplantation. *Blood.* 2004;103(4):1417-24.
38. Fleischhauer K, Fernandez-Vina MA, Wang T, Haagenson M, Battiwalla M, Baxter-Lowe LA, et al. Risk associations between HLA-DPB1 T-cell epitope matching and outcome of unrelated hematopoietic cell transplantation are independent of HLA-DPA1. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(9):1176-83.
39. Fleischhauer K, Shaw BE. HLA-DP in unrelated hematopoietic cell transplantation revisited: challenges and opportunities. *Blood.* 2017;130(9):1089-96.
40. Petersdorf EW, Malkki M, O'Huigin C, Carrington M, Gooley T, Haagenson MD, et al. High HLA-DP Expression and Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med.* 2015;373(7):599-609.
41. Thus KA, Ruizendaal MT, de Hoop TA, Borst E, van Deutekom HW, Te Boome L, et al. Refinement of the definition of permissible HLA-DPB1 mismatches with predicted indirectly recognizable HLA-DPB1 epitopes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(11):1705-10.
42. Fernandez-Vina MA, Wang T, Lee SJ, Haagenson M, Aljurf M, Askar M, et al. Identification of a permissible HLA mismatch in hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2014;123(8):1270-8.
43. Petersdorf EW, Bengtsson M, Horowitz M, McKallor C, Spellman SR, Spierings E et al. HLA-DQ heterodimers in hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2022;139(20):3009-3017.
44. Roelen D, de Vaal Y, Vierra-Green C, Waldvogel S, Spellman S, Claas F and Oudshoorn M. HLA mismatches that are identical for the antigen recognition domain are less immunogenic. *Bone Marrow Transplant.* 2018;53:729-740
45. Hurley CK, Woolfrey A, Wang T, Haagenson M, Umejiego J, Aljurf M, et al. The impact of HLA unidirectional mismatches on the outcome of myeloablative hematopoietic stem cell transplantation with unrelated donors. *Blood.* 2013;121(23):4800-6.

46. Kanda J, Kazuhiro I, Fuji S, Fukuda T, Kurokawa M, Ogawa H, Ohashi K, et al. The Impact of HLA Mismatch Only in the Host-Versus Graft Direction on the Outcome of Related Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients with HLA Homozygous Haplotypes: A Retrospective Analysis of the JSHCT HLA Working Group Study. *Biol Blood Marrow Transplant* 21 (2015) S147eS170.
47. Zhang X, Wang J, Zhou Z, Zhang Y, Liu H, Tong C, et al. The Role of HLA Antibodies in HLA Mismatched Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Transpl*. 2014:245-50.
48. Brand A, Doxiadis IN, Roelen DL. On the role of HLA antibodies in hematopoietic stem cell transplantation. *Tissue Antigens*. 2013;81(1):1-11.
49. Ottinger HD, Rebmann V, Pfeiffer KA, Beelen DW, Kremens B, Runde V, et al. Positive serum crossmatch as predictor for graft failure in HLA-mismatched allogeneic blood stem cell transplantation. *Transplantation*. 2002;73(8):1280-5.
50. Chang YJ, Zhao XY, Xu LP, Zhang XH, Wang Y, Han W, et al. Donor-specific anti-human leukocyte antigen antibodies were associated with primary graft failure after unmanipulated haploidentical blood and marrow transplantation: a prospective study with randomly assigned training and validation sets. *J Hematol Oncol*. 2015;8:84.
51. Gladstone DE, Zachary AA, Fuchs EJ, Luznik L, Kasamon YL, King KE, et al. Partially mismatched transplantation and human leukocyte antigen donor-specific antibodies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19(4):647-52.
52. Spellman S, Bray R, Rosen-Bronson S, Haagenson M, Klein J, Flesch S, et al. The detection of donor-directed, HLA-specific alloantibodies in recipients of unrelated hematopoietic cell transplantation is predictive of graft failure. *Blood*. 2010;115(13):2704-8.
53. Anderson CL, Chaudhury C, Kim J, Bronson CL, Wani MA, Mohanty S. Perspective-- FcRn transports albumin: relevance to immunology and medicine. *Trends Immunol*. 2006;27(7):343-8.
54. Kim J, Hayton WL, Robinson JM, Anderson CL. Kinetics of FcRn-mediated recycling of IgG and albumin in human: pathophysiology and therapeutic implications using a simplified mechanism-based model. *Clin Immunol*. 2007;122(2):146-55.
55. Shaw BE, Logan BR, Spellman SR, Steven GE, Marsh SGE, Robinson J, et al. Development of an Unrelated Donor Selection Score Predictive of Survival after HCT: Donor Age Matters Most. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018. 24(5): 1049–1056.
56. Kimura F, Sato K, Kobayashi S, Ikeda T, Sao H, Okamoto S, et al. Impact of ABO-blood group incompatibility on the outcome of recipients of bone marrow transplants from unrelated donors in the Japan Marrow Donor Program. *Haematologica*. 2008;93(11):1686-93.
57. Gratwohl A. The EBMT risk score. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(6):749-56.
58. Kalra A, Williamson T, Daly A, Savoie ML, Stewart DA, Khan F, et al. Impact of Donor and Recipient Cytomegalovirus Serostatus on Outcomes of Antithymocyte Globulin-Conditioned Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(9):1654-63.
59. Stern M, Brand R, de Witte T, et al. Female-versus-male alloreactivity as a model for minor histocompatibility antigens in hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Transplant*. 2008;8(10):2149–2157.
60. Gratwohl A, Stern M, Brand R, et al. European Group for Blood and Marrow Transplantation and the European Leukemia Net. Risk score for outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis. *Cancer*. 2009;115(20):4715–4726.
61. Ings SJ, Balsa C, Leverett D, Mackinnon S, Linch DC, Watts MJ. Peripheral blood stem cell yield in 400 normal donors mobilised with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF): impact of age, sex, donor weight and type of G-CSF used. *Br J Haematol*. 2006. 134(5):517-25.
62. Anthias C, Billen A, Arkwright R, Szydlo RM, Madrigal JA, Shaw BE. Harvests from bone marrow donors who weigh less than their recipients are associated with a significantly increased probability of a suboptimal harvest yield. *Transfusion*. 2016;56(5):1052–1057.

Afkortingen

AML	Acute myeloïde leukemie
ARD	Antigen recognition domain
ATG	antithymocytenglobuline
CDC	Complement-Dependent Cytotoxicity
CIBMTR	Center for International Blood and Marrow Transplant Research
CMV	Cytomegalovirus
CTLp	Cytotoxische T Lymfocyt precursor
DFS	Disease Free Survival
DSA	Donor Specifieke Antistoffen
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
EFI	European Federation for Immunogenetics
GvH	Graft-versus-Host
GvHD	Graft-versus-Host Disease
HAPLO	Haploïdentieke
HLA	Humane Leukocyten Antigenen
HOVON	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland
HTLp	Helper T Lymfocyt precursor
HvG	Host-versus-Graft
MFI	Mean Fluorescence Intensity
MMUD	Mismatched MUD (gemismatchte onverwante donor)
MUD	Matched Unrelated Donor
NMDP	National Marrow Donor Program
NRM	Non-Relapse Mortality
OS	Overall Survival
PBSC	Peripheral Blood Stem Cells
PTCy	Posttransplantatie cyclofosfamide
RIC	Reduced-Intensity Conditionering
SCT	Stamceltransplantatie
SNP:	Single Nucleotide Polymorphism
TCE	T-cell Epitope
UTRs	Untranslated regions

Accordering

Gepasseerd in de
HOVON SCT HLA
subwerkgroep

Datum: 01-10-2024

Dr. L.B. Bungener
Voorzitter



Gepasseerd in de
HOVON SCT Werkgroep

Datum:

Dr. N.P.M. Schaap
Voorzitter



Gepasseerd in de
CMI

Datum: 11-11-2024

Prof. Dr. D. Hamann
Voorzitter

