

# Leidraad selectie haplo- identieke donor

---

HOVON SCT werkgroep HLA subgroep

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

## Inhoudsopgave

Inhoudsopgave .....	1
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? .....	11
Vraag 6: Wat is geldigheidsduur van de HLA antistofbepaling?.....	13
Vraag 7: Wat is de prioritering van de non-HLA variabelen CMV serostatus, leeftijd, geslacht en bloedgroep? .....	14
Referenties: .....	16

## Algemeen

Dit document beschrijft de Nederlandse richtlijn voor de selectie van Humane Leukocytenantigenen (HLA) haplo-identiek gematchte verwante donoren (haplo-donoren) ten behoeve van hematopoëtische stamceltransplantaties (SCT). Bij het opstellen van deze richtlijn is er een prioriteit gegeven aan Europese data en zijn uitsluitend studies meegenomen die gebruik maken van het post-transplantatie cyclofosfamide (ptCy) protocol.

Bij de selectie van een haplo-identieke donor dient altijd overleg plaats te vinden met een HLA-expert van een door de European Federation for Immunogenetics (EFI) geaccrediteerd laboratorium. De uiteindelijke verantwoordelijkheid voor de donorkeuze ligt bij het (waarnemend) hoofd van het transplantatieprogramma. Dit document wordt jaarlijks geëvalueerd en 5-jaarlijks herzien door de subgroep HLA van de HOVON (Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland) SCT Werkgroep en zal mede bekrachtigd worden door het College van Medisch Immunologen 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:* Een haplo-identieke donor is een familielid dat één HLA-haplotype deelt met de ontvanger. Een haplotype verwijst naar een combinatie van 8 tot 10 gelinkte HLA-genen (HLA-A t/m HLA-DPB1), die samen zijn doorgegeven op één ouderlijk chromosoom. Het gedeelde haplotype is herleidbaar in de familie door het typeren van de biologische ouders en/of siblings en/of kinderen.

*Aanbeveling:* Indien de haplotypes niet herleidbaar zijn, moeten donor en ontvanger tenminste op tweede-velde-niveau (high resolution) gematched zijn voor ten minste 1 allel per HLA-locus (HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 en -DPB1) en moeten zij minimaal 2 mismatches hebben. Bij voorkeur worden ook de loci HLA-DRB3/4/5, -DQA1 en -DPA1 meegenomen in deze beoordeling.

*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 haploptypefrequenties worden ingeschat hoe aannemelijk het is dat patiënt en donor hetzelfde familiale haplotype delen. Typeren van HLA-DRB3/4/5, -DQA1 en -DPA1 kan hierbij aanvullende informatie geven.

### **Vraag 2:**

Welke HLA loci moeten minimaal getypeerd worden?

*Aanbeveling:* De ontvanger en de uiteindelijk geselecteerde donor moeten ten minste getypeerd worden op de loci: HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 en -DPB1. Typering van HLA-DRB3, -DRB4, -DRB5, -DQA1 en -DPA1 kan helpen bij het identificeren van haplotypes. Indien de haplotypes niet met zekerheid kunnen worden vastgesteld, dan dienen al deze HLA loci getypeerd te worden. Als patiënt antistoffen heeft tegen HLA-DRB3/4/5, -DQA1 en/of -DPA1, dan dient dit HLA locus bij de donor eveneens getypeerd te worden.

### **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 ten minste getypeerd worden op het tweede-velde-niveau, met uitsluiting van alle bekende null allelen. Tijdens de search fase (eerste typering) en de identificatie van de haplotypes volstaat een eerste veld typering om potentiële donoren te identificeren.

### **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.

*Aanbeveling:* De antistof bepaling dient herhaald te worden voor transplantatie/conditionering als de antistof bepaling verlopen is.

**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?

**Prioritering van de non-HLA variabelen**

Bij de selectie van haplo-identieke donoren blijkt leeftijd van de donor de meest relevante non-HLA-factor, met jongere donoren die in het algemeen geassocieerd zijn met gunstiger uitkomsten. Het verschil in klinisch effect is echter relatief beperkt, waardoor het belang ervan genuanceerd moet worden beoordeeld binnen de context van andere overwegingen, zoals beschikbaarheid en logistiek. Voor overige non-HLA-variabelen, zoals geslacht, CMV-status, verwantschap en ABO-compatibiliteit, is er onvoldoende consistent bewijs om een duidelijke prioritering aan te geven. Deze factoren kunnen wel worden meegenomen als aanvullende overweging, maar hebben doorgaans een ondergeschikte rol in de uiteindelijke donorselectie

*Aanbeveling:* Een jongere donor heeft de voorkeur boven een oudere donor.

*Aanbeveling:* De CMV serostatus van de donor is geen belangrijke factor om rekening mee te houden bij de donor keuze voor een haplo-identieke donortransplantatie gebruikmakend van ptCy bij CMV positieve ontvanger. Bij een CMV negatieve ontvanger is er wel een kleine voorkeur voor een CMV negatieve donor.

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

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

*Aanbeveling:* Er is geen duidelijke voorkeur op basis van verwantschap voor een specifieke haplo-identieke donor.

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

### Aanbevelingen

*Aanbeveling:* Een haplo-identieke donor is een familielid dat één HLA-haplotype deelt met de ontvanger. Een haplotype verwijst naar een combinatie van 8 tot 10 gelinkte HLA-genen (HLA-A t/m HLA-DPB1), die samen zijn doorgegeven op één ouderlijk chromosoom.

Het gedeelde haplotype is herleidbaar in de familie door het typeren van de biologische ouders en/of siblings en/of kinderen.

*Aanbeveling:* Indien de haplotypes niet herleidbaar zijn, moeten donor en ontvanger tenminste op tweede-veld-niveau (high resolution) gematched zijn voor ten minste 1 allel per HLA-locus (HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 en -DPB1) en moeten zij minimaal 2 mismatches hebben. Bij voorkeur worden ook de loci HLA-DRB3/4/5, -DQA1 en -DPA1 meegenomen in deze beoordeling.

*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 haplotyfefrequenties worden ingeschat hoe aannemelijk het is dat patiënt en donor hetzelfde familiale haplotype delen. Typeren van HLA-DRB3/4/5, -DQA1 en -DPA1 kan hierbij aanvullende informatie geven.

### 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, kan het kind of ouder als haplotype identiek worden beschouwd. Er zijn geen aanwijzingen dat een cis-trans configuratie van de HLA regio in een dergelijk geval van belang is. Bij een cross-over wordt aangeraden wel alle HLA genen te typeren zodat in ieder geval over HLA haplo-identiek kan worden gesproken.

Bij siblings is het in de literatuur 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. Typeren van HLA-DRB3/4/5, DQA1 en DPA1 kan hierbij helpen, net als HLA typeerinformatie op derde of vierde veld van alle loci. Indien de HLA haplotypes dan nog 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).

Om zeker te zijn dat het niet een HLA identieke donor betreft met één cross over event is de voorwaarde gesteld dat er minimaal 2 mismatches moeten zijn. Dit betekent niet dat dit geen geschikte donor zou kunnen zijn, maar deze wordt niet als haplo-identiek beschouwd, maar als 9/10 verwante donor.

**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 haplo-type 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 haplo-type frequenties binnen die populatie. Voor patiënten met een andere etniciteit kan gebruik gemaakt worden van frequentie tabellen zoals [frequency.nmdp.org](http://frequency.nmdp.org) of [allelefreqencies.net](http://allelefreqencies.net).

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 positie-artikel van de EBMT AML werkgroep is een uitgebreid overzicht weergegeven van de verschillende vergelijkende studies, die zijn uitgevoerd in AML (1). Hierbij dient echter opgemerkt te worden dat bij de gematchte verwante of onverwante transplantatie geen gebruik is gemaakt van posttransplantatie cyclofosfamide.

Naast een match voor één HLA-haplotype kunnen daarnaast één of meerdere HLA-allelen op het andere haplo-type overeenkomen. In een grote studie van het CIBMTR (n=1434) werd aangetoond dat er geen statistisch significant verschil was in het risico op graft-versus-host disease (GVHD), disease-free survival (DFS), transplant-related mortality (TRM) of overall survival (OS) tussen 5/10, 6/10 of 7/10 gematchte haplo-transplantaties (getypeerd op HLA-A, -B, -C, -DRB1 en -DQB1), uitgevoerd volgens het post-transplantatie cyclofosfamide (ptCy) protocol bij patiënten met acute leukemie of myelodysplastisch syndroom (2). Deze bevindingen sluiten aan bij eerdere publicaties (3-5). Relapse leek wel verhoogd in 7/10 (hazard ratio 1.35) maar was niet significant. Er bleek echter wel verschil te zijn tussen matches en mismatches in de GvH richting van individuele loci, dus op het kwalitatieve vlak (2, 6). HLA-DRB1 mismatch resulteerde in een lager risico op relapse, en dit effect was het grootst als er wel een DQB1 match aanwezig was. Daarnaast gaven zowel een HLA-DPB1 TCE non-permissible mismatch als een HLA-B leader match elk een betere overall survival. Verder bleek HLA-C mismatching te resulteren in een hoger risico op chronische GvHD ten opzichte van HLA-C matching. Uit deze onderbouwing komt naar voren dat er aanwijzingen zijn dat de matching status voor de andere HLA allelen de transplantatie uitkomst kunnen beïnvloeden. Ook in eerdere studies met kleinere cohorten bleken een HLA-DRB1 mismatch of een non-permissible HLA-DPB1 TCE mismatch onafhankelijk van elkaar gecorreleerd te zijn met een betere overleving, met name door een gereduceerd risico op relapse (4, 7, 8).

Vanwege deze uitkomsten kan overwogen worden, mits de patiënt geen antistoffen heeft tegen de haplodonoren, om een haplo-identieke donor te selecteren die een HLA-DRB1 mismatch, HLA-DPB1 TCE non-permissible mismatch, HLA-B leader match, HLA-DQB1 match en/of HLA-C match heeft in de GvH richting op

het andere HLA haplotype.

Om deze factoren gewogen mee te nemen is er een online calculator beschikbaar voor selectie van haplo-identieke donoren voor patiënten die PtCy gebaseerde haplo-identieke transplantatie ondergaan voor acute leukemie of MDS. Deze calculator berekent de 1 en 2 jaars ziektevrije overleving. Hierin wordt ook CMV status meegenomen, maar HLA-C niet, omdat deze effect heeft op chronische GvHD en niet op overleving. Deze calculator is te vinden: <http://haplodonorselector.b12x.org/v1.0/> (2).

## Vraag 2: Welke HLA loci moeten minimaal getypeerd worden?

### Aanbeveling

De ontvanger en de uiteindelijk geselecteerde donor moeten ten minste getypeerd worden op de loci: HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 en -DPB1. Typering van HLA-DRB3, -DRB4, -DRB5, -DQA1 en -DPA1 kan helpen bij het identificeren van haplotypes. Indien de haplotypes niet met zekerheid kunnen worden vastgesteld, dan dienen al deze HLA loci getypeerd te worden. Als patiënt antistoffen heeft tegen HLA-DRB3/4/5, -DQA1 en/of -DPA1, dan dient dit HLA locus bij de donor eveneens getypeerd te worden.

### Onderbouwing

Volgens vigerende EFI normen moet voor het identificeren van HLA haplotypes tenminste getypeerd worden voor de HLA-A, -B, 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 cross-over of een ander haplotype.

Daarnaast kunnen in de patiënt antistoffen aanwezig zijn gericht tegen HLA antigenen. Omdat deze antistoffen tegen eender welk HLA antigen kunnen voorkomen, heeft het de voorkeur om van de donoren alle HLA antigenen te bepalen, zodat met zekerheid kan worden vastgesteld of de patiënt wel of geen antistoffen heeft tegen een van de donor HLA antigenen.

### **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 ten minste getypeerd worden op het tweede-veld-niveau, met uitsluiting van alle bekende null allelen. Tijdens de search fase (eerste typering) en de identificatie van de haplotypes volstaat een eerste veld typering om potentiële donoren te identificeren.

#### **Onderbouwing**

Zie hiervoor aanbeveling 1 van “leidraad selectie onverwante donor” (zie website Hovon en/of CMI).

## 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 bij haplo-identieke stamceltransplantatie met ptCy

Natural killer (NK) celactiviteit wordt gereguleerd door inhiberende en activerende receptoren, waaronder killer immunoglobuline-like receptoren (KIRs), die interacteren met HLA klasse I moleculen. Inhiberende KIRs (iKIRs) zoals KIR2DL1 en KIR2DL2/3 binden respectievelijk aan HLA-C met een C2- of C1-motief, terwijl KIR3DL1 bindt aan HLA-A\*23/\*24/\*32 of HLA-B met een Bw4-motief.

Hoewel eerdere studies, vooral in T-cel gedepleteerde settings, sterke graft-versus-leukemie (GvL)-effecten lieten zien bij iKIR-ligand mismatch (9, 10), zijn de resultaten in de ptCy-context minder eenduidig. Sommige studies toonden associaties aan tussen iKIR mismatch of bepaalde KIR haplotypes (bijv. haplotype B+) en betere uitkomsten zoals langere OS, EFS of minder relapse (8, 11-13), terwijl andere studies dit niet bevestigden (14-16). De resultaten variëren mogelijk door verschillen in studieopzet, populaties, en transplantatieprotocollen. In enkele studies werd een voordeel gevonden bij KIR-ligand mismatch of aanwezigheid van specifieke activerende KIRs (8, 12, 13, 17), terwijl andere studies geen effect vonden op GVHD of overleving (14, 16). Eén grote EBMT-studie toonde zelfs een slechtere DFS en OS bij KIR-ligand mismatch, vooral bij gebruik van perifeer bloed als stamcelbron (15).

Conclusie: Er is in de context van ptCy-transplantatie onvoldoende en inconsistente evidentie om op basis van KIR-ligand matching, ligand-ligand mismatch of KIR haplotype (A vs. B) donorselectie aan te bevelen. Zie ook de EBMT-richtlijnen 2019 (18).

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

Bij haplo-identieke transplantatie kunnen donoren en ontvangers gematcht zijn voor het paternale HLA-haplotype (IPA) en gemismatcht voor NIMA. Tijdens de zwangerschap kan blootstelling aan NIMA leiden tot immuun-tolerantie.

Verskillende studies suggereren dat NIMA mismatches geassocieerd zijn met minder acute GVHD (19, 20), en in grotere cohorten werd dit bevestigd (21). Echter, deze bevindingen zijn voornamelijk gebaseerd op studies uitgevoerd in het GIAC-protocol. Voor het ptCy-protocol zijn momenteel onvoldoende gegevens beschikbaar om een aanbeveling te doen (18, 22, 23).

Conclusie: Omdat de beschikbare gegevens over NIMA/IPA voornamelijk betrekking hebben op andere transplantatieprotocollen, is er geen aanbeveling te doen voor ptCy.

## 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 desensibiliseren om het risico op rejectie te verlagen.

*Aanbeveling:* De antistof bepaling dient herhaald te worden voor transplantatie/conditionering als de antistof bepaling verlopen is.

### 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 (24, 25). 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 (26). 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 (27). 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.

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 (28). 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) (29).

In een recenter 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 (30). Een recent consensus artikel van ASCTCT geeft hier ook adviezen over (31).

Doorgaans wordt bij aanwezigheid van DSA gezocht naar een andere donor (18). Gladstone et al. verzamelden 9 patiënten met DSA waarbij geen andere donor beschikbaar was (32). 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 (33). 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 trombocytenfusies. Anderzijds vindt er een continue afvoer van antistoffen plaats onder invloed van “recycling” door FcRn receptoren met een concentratieafhankelijke halfwaardetijd van ongeveer 3 weken (34, 35). 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 deze periode 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?

### Aanbevelingen

#### Prioritering van de non-HLA variabelen

Bij de selectie van haplo-identieke donoren blijkt leeftijd van de donor de meest relevante non-HLA-factor, waarbij transplantaties met jongere donoren in het algemeen geassocieerd zijn met gunstiger uitkomsten. Het verschil in klinisch effect is echter relatief beperkt, waardoor het belang ervan genuanceerd moet worden beoordeeld binnen de context van andere overwegingen, zoals beschikbaarheid en logistiek. Voor overige non-HLA-variabelen, zoals geslacht, CMV-status, verwantschap en ABO-compatibiliteit, is er onvoldoende consistent bewijs om een duidelijke prioritering aan te geven. Deze factoren kunnen wel worden meegenomen als aanvullende overweging, maar hebben doorgaans een ondergeschikte rol in de uiteindelijke donorselectie

*Aanbeveling:* Een jongere donor heeft de voorkeur boven een oudere donor.

*Aanbeveling:* De CMV-serostatus van de donor is geen belangrijke factor om rekening mee te houden bij de donor keuze voor een haplo-identieke donortransplantatie gebruikmakend van ptCy bij CMV positieve ontvanger. Bij een CMV negatieve ontvanger is er wel een kleine voorkeur voor een CMV negatieve donor.

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

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

*Aanbeveling:* Er is geen duidelijke voorkeur op basis van verwantschap voor een specifieke haplo-identieke donor.

### Onderbouwing

#### Leeftijd

Een retrospectieve analyse van Canaani et al van 1270 patiënten na haplo-identieke stamceltransplantatie 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) (36). Kanttekening bij deze resultaten is dat 39% van de patiënten ouder dan 40 jaar in deze studie is behandeld met een ander schema dan ptCy. Meerdere retrospectieve analyses van cohorten behandeld met ptCy laten ongunstiger uitkomsten zien bij donoren ouder dan 30-40 jaar (37-41), of in zijn algemeenheid bij hogere leeftijd (42).

Een retrospectieve analyse van 990 patiënten liet bij een jongere haplo donor (<40 jaar) lagere NRM en incidentie van aGVHD maar hogere kans op recidief zien, resulterend in vergelijkbare OS (43). Andere studies laten geen verschil in uitkomsten zien met een jongere of oudere haplo donor (4, 8, 44-46).

#### CMV serostatus

De impact van CMV-serostatus bij haplo-identieke stamceltransplantatie met ptCy blijft onderwerp van discussie. De meeste beschikbare gegevens zijn afkomstig uit retrospectieve studies met beperkte patiënten aantallen, uitgevoerd vóór de brede introductie van letermovir profylaxe. Dit bemoeilijkt de interpretatie en generaliseerbaarheid van de resultaten.

Verschillende analyses tonen aan dat CMV-seropositieve ontvangers een verhoogd risico lopen op ongunstige uitkomsten, waaronder CMV-reactivatie, verhoogde non-relapse mortaliteit (NRM) en verminderde algehele overleving (46-48). De invloed van de CMV-serostatus van de donor blijkt daarentegen minder eenduidig en is mogelijk slechts van belang in specifieke situaties.

Een kleine studie (n=208) rapporteerde een significant slechtere overleving bij seropositieve ontvangers met een seronegatieve donor (R+/D-, n=56) (HR 2,54, p<0,001)(8). Daarentegen liet een grote retrospectieve analyse (n=983) bij seropositieve patiënten geen invloed van de donorserostatus op de uitkomsten zien (48). In een andere kleine studie (n=207) werd geen verschil in overleving gevonden, maar ontwikkelde 45% van de patiënten met een R-/D+ of R+/D- combinatie een CMV-reactivatie, tegenover 0% in de R-/D- groep (47).

Een analyse van het CIBMTR-register (n=1434) toonde aan dat CMV-seronegatieve ontvangers het meeste baat hebben bij een seronegatieve donor (2). In R-/D- combinaties werd een lagere incidentie van CMV-activatie en sterfte gezien, met een hazard ratio voor mortaliteit van 0,68 ten opzichte van R+/D+; voor R-/D+ bedroeg de HR 0,96.

Een analyse van de EBMT-ALWP (n=2200) en een Japanse registry-studie (n=1149, alleen in ptCy-haplo groep) lieten geen significant effect zien van de donor-CMV-serostatus op klinische uitkomsten (37, 44).

### Geslacht

Verschillende studies laten een negatief effect zien bij haplo transplantatie van een vrouwelijke donor naar een mannelijke ontvanger, met slechtere event free survival ((4) HR 1.47, P = .04), of hogere incidentie van acute ((3), HR 1.8) of chronische GVHD ((43), HR 2.58). Een retrospectieve analyse van de ALWP in een cohort van 2200 AML patiënten toonde toename van cGVHD (HR 1.95), NRM (HR 1.35) en ongunstigere LFS (HR 1.18) en OS (HR 1.25)(37).

Andere retrospectieve analyses waaronder een CIBMTR analyse in een groot cohort van 1434 MDS en leukemiepatiënten laten geen verschil in uitkomsten zien bij verschillend geslacht van donor en ontvanger (2, 8, 36, 39, 42, 44, 49).

### Bloedgroep

Een major ABO-incompatibiliteit kan leiden tot een langdurige pure red cell aplasia in de posttransplantatie fase. Daarom wordt in het algemeen bij stamceltransplantaties aanbevolen een ABO-compatibele donor te verkiezen boven een ABO incompatibele. De analyses van Solomon, Wada en McCurdy laten echter geen significante verschillen in OS, RFS en NRM zien bij bloedgroep incompatibiliteit tussen ontvanger en donor (8, 44, 46). In een analyse van een EBMT cohort, gepubliceerd door Canaani (n=837, 127 major incompatibel, 38 bidirectioneel), bleek dat major incompatibiliteit geassocieerd is met een lagere kans op engraftment en een bidirectionele incompatibiliteit een verhoogd risico geeft op graad 2-4 aGVHD (HR 2.4 [1.22-4.66; P=0.01) (36). Ook in deze analyse werden geen verschillen gezien in NRM, CIR, LFS, OS en cGVHD tussen ABO gematchte en gemismatchte ontvangers.

### Keuze van haplo-identieke donor op basis van verwantschap

Bij de selectie van een geschikte haplo-identieke donor wordt de verwantschap tussen donor en patiënt steeds vaker meegenomen, naast HLA-matching en andere donor- en patiëntkenmerken. De EBMT consensus (2020) voor haplo-identieke transplantatie met ptCy beveelt aan om als donor bij voorkeur een kind of broer/zus te selecteren boven een ouder, vanwege inferieure uitkomsten met ouderlijke donoren, waaronder een hogere kans op graft failure, slechtere overleving en een verhoogd risico op relapse bij patiënten ≤40 jaar (8, 18, 43, 46). Dit verschil lijkt wel met name gebaseerd op de donorleeftijd (49).

### Moeder versus vader als donor

Voor ptCy-transplantaties bestaat geen eenduidige aanbeveling voor de voorkeur tussen vader of moeder als donor vanwege tegenstrijdige bevindingen in de literatuur. Verschillende studies rapporteren slechtere overleving, meer GvHD en meer relapse bij een maternale donor (50, 51), terwijl andere studies geen verschil of zelfs gunstigere uitkomsten vonden (39, 43, 49).

### Non-eerstegraads verwanten

Ook niet-eerstegraads familieleden, zoals neven, nichten en ooms/tantes, zijn bruikbare donoren met vergelijkbare uitkomsten ten opzichte van eerstegraads donoren (ouder, kind, sibling). In een internationale EBMT-analyse (52) en een recente Japanse studie (44) werd geen verschil gevonden in overleving, relapse of GvHD tussen eerstegraads en niet-eerstegraads donoren.

## Referenties:

1. Lee CJ, Savani BN, Mohty M, Labopin M, Ruggeri A, Schmid C, 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):1810-22.
2. Fuchs EJ, McCurdy SR, Solomon SR, Wang T, Herr MM, Modi D, et al. HLA informs risk predictions after haploidentical stem cell transplantation with posttransplantation cyclophosphamide. *Blood*. 2022;139(10):1452-68.
3. Lorentino F, Labopin M, Fleischhauer K, Ciceri F, Mueller CR, Ruggeri A, et al. The impact of HLA matching on outcomes of unmanipulated haploidentical HSCT is modulated by GVHD prophylaxis. *Blood Adv*. 2017;1(11):669-80.
4. Kasamon YL, Luznik L, Leffell MS, Kowalski J, Tsai HL, Bolaños-Meade J, et al. Nonmyeloablative HLA-haploidentical bone marrow transplantation with high-dose posttransplantation cyclophosphamide: effect of HLA disparity on outcome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(4):482-9.
5. Raiola AM, Risitano A, Sacchi N, Giannoni L, Signori A, Aquino S, et al. Impact of HLA Disparity in Haploidentical Bone Marrow Transplantation Followed by High-Dose Cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(1):119-26.
6. Fleischhauer K. Haplo-PtCy: adjusting the HLA barrier. *Blood*. 2022;139(10):1431-3.
7. Solomon SR, Aubrey MT, Zhang X, Jackson KC, Morris LE, Holland HK, et al. Class II HLA mismatch improves outcomes following haploidentical transplantation with posttransplant cyclophosphamide. *Blood Adv*. 2020;4(20):5311-21.
8. Solomon SR, Aubrey MT, Zhang X, Piluso A, Freed BM, Brown S, 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):789-98.
9. Ruggeri L, Capanni M, Urbani E, Perruccio K, Shlomchik WD, Tosti A, et al. Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. *Science*. 2002;295(5562):2097-100.
10. Ruggeri L, Mancusi A, Capanni M, Urbani E, Carotti A, Aloisi T, 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):433-40.
11. Symons HJ, Leffell MS, Rossiter ND, Zahurak M, Jones RJ, Fuchs EJ. 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):533-42.
12. Bastos-Oreiro M, Anguita J, Martínez-Laperche C, Fernández L, Buces E, Navarro A, et al. Inhibitory killer cell immunoglobulin-like receptor (iKIR) mismatches improve survival after T-cell-repleted haploidentical transplantation. *Eur J Haematol*. 2016;96(5):483-91.
13. Willem C, Makanga DR, Guillaume T, Manianguou B, Legrand N, Gagne K, 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):2141-52.
14. Russo A, Oliveira G, Berglund S, Greco R, Gambacorta V, Cieri N, et al. NK cell recovery after haploidentical HSCT with posttransplant cyclophosphamide: dynamics and clinical implications. *Blood*. 2018;131(2):247-62.
15. Shimoni A, Labopin M, Lorentino F, Van Lint MT, Koc Y, Gülbas Z, et al. Killer cell immunoglobulin-like receptor ligand mismatching and outcome after haploidentical transplantation with post-transplant cyclophosphamide. *Leukemia*. 2019;33(1):230-9.
16. Torío A, Pascual MJ, Vidales I, Ortiz M, Caballero A, Heiniger AI. 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):679-82.
17. Wanquet A, Bramanti S, Harbi S, Fürst S, Legrand F, Faucher C, 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):549-54.
18. Ciurea SO, Al Malki MM, Kongtim P, Fuchs EJ, Luznik L, Huang XJ, et al. The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) consensus recommendations for donor selection in haploidentical hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(1):12-24.
19. van Rood JJ, Loberiza FR, Jr., Zhang MJ, Oudshoorn M, Claas F, Cairo MS, 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):1572-7.
20. Ichinohe T, Uchiyama T, Shimazaki C, Matsuo K, Tamaki S, Hino M, 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):3821-8.
  21. Wang Y, Chang YJ, Xu LP, Liu KY, Liu DH, Zhang XH, et al. Who is the best donor for a related HLA haplotype-mismatched transplant? *Blood*. 2014;124(6):843-50.
  22. Chang YJ, Luznik L, Fuchs EJ, Huang XJ. How do we choose the best donor for T-cell-replete, HLA-haploidentical transplantation? *J Hematol Oncol*. 2016;9:35.
  23. McCurdy SR, Fuchs EJ. Selecting the best haploidentical donor. *Semin Hematol*. 2016;53(4):246-51.
  24. 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.
  25. Brand A, Doxiadis IN, Roelen DL. On the role of HLA antibodies in hematopoietic stem cell transplantation. *Tissue Antigens*. 2013;81(1):1-11.
  26. 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.
  27. 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.
  28. Yoshihara S, Maruya E, Taniguchi K, Kaida K, Kato R, Inoue T, 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):508-15.
  29. Ciurea SO, Thall PF, Milton DR, Barnes TH, Kongtim P, Carmazzi Y, 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):1392-8.
  30. Ciurea SO, Cao K, Fernandez-Vina M, Kongtim P, Malki MA, Fuchs E, 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):521-34.
  31. Kongtim P, Vittayawacharin P, Zou J, Srour S, Shaffer B, Shapiro RM, et al. ASTCT Consensus Recommendations on Testing and Treatment of Patients with Donor-specific Anti-HLA Antibodies. *Transplant Cell Ther*. 2024;30(12):1139-54.
  32. 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.
  33. 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.
  34. 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.
  35. 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.
  36. Canaani J, Savani BN, Labopin M, Huang XJ, Ciceri F, Arcese W, et al. Donor age determines outcome in acute leukemia patients over 40 undergoing haploidentical hematopoietic cell transplantation. *Am J Hematol*. 2018;93(2):246-53.
  37. Sanz J, Labopin M, Blaise D, Raiola AM, Busca A, Vydra J, et al. Haploidentical stem cell donor choice for patients with acute myeloid leukemia: a study from the ALWP of the EBMT. *Blood Adv*. 2024;8(10):2332-41.
  38. Ciurea SO, Shah MV, Saliba RM, Gaballa S, Kongtim P, Rondon G, et al. Haploidentical Transplantation for Older Patients with Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(6):1232-6.
  39. Zielińska P, Wieczorkiewicz-Kabut A, Białas K, Kocłęga A, Gruenpeter K, Kopińska A, et al. Donor's age

- influences outcome in haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide - a single center experience. *Ann Hematol.* 2024;103(8):3095-104.
40. Mehta RS, Ramdial J, Marin D, Alousi A, Kanakry CG, Champlin RE, et al. Impact of Donor Age in Haploidentical-Post-Transplantation Cyclophosphamide versus Matched Unrelated Donor Post-Transplantation Cyclophosphamide Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Transplant Cell Ther.* 2023;29(6):377.e1-.e7.
41. Mehta RS, Marin D, Alousi A, Kanakry CG, Champlin RE, Rezvani K, et al. Haploidentical vs matched unrelated donors for patients with ALL: donor age matters more than donor type. *Blood Adv.* 2023;7(8):1594-603.
42. DeZern AE, Franklin C, Tsai HL, Imus PH, Cooke KR, Varadhan R, et al. Relationship of donor age and relationship to outcomes of haploidentical transplantation with posttransplant cyclophosphamide. *Blood Adv.* 2021;5(5):1360-8.
43. Mariotti J, Raiola AM, Evangelista A, Carella AM, Martino M, Patriarca F, et al. Impact of donor age and kinship on clinical outcomes after T-cell-replete haploidentical transplantation with PT-Cy. *Blood Adv.* 2020;4(16):3900-12.
44. Wada F, Iwasaki M, Hirayama M, Kawamura K, Kaida K, Doki N, et al. Donor selection in T-cell-replete haploidentical donor peripheral blood stem cell transplantation. *Leukemia.* 2025;39(4):951-61.
45. Shibata S, Arai Y, Kondo T, Mizuno S, Yamasaki S, Akasaka T, et al. Prognostic factors in haploidentical transplantation with post-transplant cyclophosphamide for acute myeloid leukemia. *Cytotherapy.* 2024;26(6):592-8.
46. McCurdy SR, Zhang MJ, St Martin A, Al Malki MM, Bashey A, Gaballa S, et al. Effect of donor characteristics on haploidentical transplantation with posttransplantation cyclophosphamide. *Blood Adv.* 2018;2(3):299-307.
47. Crocchiolo R, Castagna L, Furst S, Devillier R, Sarina B, Bramanti S, 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):1134-6.
48. Cesaro S, Crocchiolo R, Tridello G, Knelange N, Van Lint MT, Koc Y, 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):422-30.
49. Pruitt A, Gao F, De Togni E, Cochran H, Godbole S, Slade M, et al. Impact of donor age and relationship on outcomes of peripheral blood haploidentical hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2023;58(8):855-62.
50. Rocha V, Arcuri LJ, Seber A, Colturato V, Zecchin VG, Kuwahara C, et al. Impact of mother donor, peripheral blood stem cells and measurable residual disease on outcomes after haploidentical hematopoietic cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide in children with acute leukaemia. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(12):3042-8.
51. de Lima VJT, da Silva AF, Kerbauy LN, Kerbauy MN, Lerner D, Colares M, et al. Risk factors for adverse outcomes following haploidentical hematopoietic cell transplantation with posttransplant cyclophosphamide: a two-center analysis. *Ann Hematol.* 2022;101(8):1795-802.
52. Ye Y, Labopin M, Chen J, Gulbas Z, Zhang X, Koc Y, et al. Similar outcomes following non-first-degree and first-degree related donor haploidentical hematopoietic cell transplantation for acute leukemia patients in complete remission: a study from the Global Committee and the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *J Hematol Oncol.* 2023;16(1):25.

Gepasseerd in de  
HOVON SCT werkgroep  
HLA-subgroep

Datum 6-10-2025



Dr. L. Bungener

Voorzitter

gepasseerd in de  
HOVON SCT werkgroep

Datum 19-3-2026



Dr. M. de Witte

Voorzitter

gepasseerd in  
CMI

Datum 25-3-2026



Prof. dr. D. Hamann

Voorzitter