



Wijziging zijn niet aangeduid wegens te massaal.

ALGEMENE PRINCIPES

De mate van HLA-identiteit is een belangrijke voorwaarde voor succesvolle allogene hematopoïetische stamcel transplantatie (HSCT). Indien geen volledig HLA identieke donors voldoende snel beschikbaar zijn, wordt meestal overgegaan tot de selectie van donors met beperkte mismatches, haplo-identieke donors en/of navelstrengbloed.

Afhankelijk van de klinische situatie en de urgentie van de HSCT zal de patiënt terecht komen in een traject voor familiale donor transplantatie, onverwante donortransplantatie, mismatch transplantatie of navelstrengbloed transplantatie.

HLA typering en de HLA antistofscreening maken een integraal deel uit van het medisch traject van een patiënt die kandidaat is voor een HSCT. Doel van histocompatibiliteitstesten is om op een zo efficiënt mogelijke manier de meest geschikte HSC donor te vinden voor de patiënt. Om dit traject op een systematische manier te laten verlopen, werden "aanvraagpaden" opgesteld voor patiënt en donor waaraan standaard testaanvragen en testen hangen.

De inhoud van deze aanvraagpaden is tot stand gekomen na overleg met de betrokken hematologen, de vereisten van het MDPB-Registry, de expertise van de transplantcoördinatoren alsook conform aan de vereisten van de '[European Federation of Immunogenetics](#)' (EFI) standards. De aanvraagpaden houden rekening met hematologische standaarden zoals de FACT-JACIE en aanbevelingen in de literatuur, o.a.:

- Neng Y et al. 2022 Current HLA testing recommendations to support HCT and
- Little A-M et al. *Int J Immunogenet.* 2021;48:75–109. BSHI guideline: HLA matching and donor selection for haemopoietic progenitor cell transplantation.
- [FACT-JACIE standards](#)

De verschillende laboratoriumtesten die worden aangeboden door HILA voor histocompatibiliteitstesten voor hematopoïetische stamceltransplantatie zijn allemaal uitgebreid gevalideerd en geaccrediteerd door BELAC volgens ISO15189 standaards en door EFI volgens de [EFI Standards](#). De actuele accreditatie-attesten zijn terug te vinden op de [website](#).

De aangeboden testen kunnen wijzigen i.f.v. de voortschrijdende kennis van het HLA systeem. Aanvraagpaden en aangeboden testen worden daarom op regelmatige basis herzien en bekrachtigd door de betrokken partners.

HILA is verantwoordelijk voor de uiteindelijke histocompatibiliteitsresultaten en -adviezen. De finale selectie voor transplantatie behoort tot de verantwoordelijkheid van de behandelende arts.



HLA TYPERING

Voor finale selectie van een HSC donor vereisen de standards 2 onafhankelijke HLA typering voor zowel patiënt als voor donor. Eén van deze 2 typering van patiënt én donor moet gebeuren met een hoge resolutie (HR) methode. Alle klinisch relevante ambiguïteiten moeten eveneens uitgesloten kunnen worden.

Er wordt algemeen onderscheid gemaakt tussen de **pre-transplantfase** waarin potentiële donoren worden gescreend en de **peri-transplantfase** waarin de HLA typering van de geselecteerde donor wordt geconfirmeerd. De aanvraagpaden voor donoren houden rekening met deze verschillende fases.

In geval van hertransplantatie is er steeds voorafgaand overleg tussen de transplantarts en een HLA expert van HILA.

Aanvraagpaden voor HSC donoren zijn eveneens opgesplitst in functie van type donor:

- HLA identieke sibbeling
- Haplo identieke donor
- Mismatch donor
- Onverwante donor
- Navelstrengbloed

HLA-ANTISTOF BEPALING

In de peri-transplantevaluatie van de patiënt is een anti-HLA screening aangewezen, met in reflex bij een positief resultaat een single antigen bead test (SAB) voor de identificatie van de HLA antistoffen. Dit vervangt de vroeger gangbare HLA kruisproef en is vooral van belang bij HSCT met HLA mismatches zoals haplo-identieke transplantaties, cord blood transplantaties of transplantaties met onverwante donor met een 9/10 HLA match.

Een screening naar HLA antistoffen is niet opgenomen in de standaard 1^e en 2^e PRE-transplant HLA bilan stamcel receptor. Er is een apart aanvraagpad gecreëerd: **Peritransplant HLA antistof bilan bij stamcelreceptor**.



FAMILIALE DONOR TRANSPLANTATIE

Aanvragen voor HLA typering bij familiale donors lopen via de behandelende arts, cfr. klassieke klinische biologie. Voor terugbetaling van de testen en het opstellen van een familiedossier is het noodzakelijk om steeds de correcte identificatie van de receptor te vermelden, alsook de verwantschap te specificeren van de receptor ten opzichte van de stamcel donor.

In de pre-transplantfase zal een familiedossier worden opgesteld op basis van een beperkte HLA typering (HLA loci A, B en DR) van de patiënt en van de verschillende familieleden die gescreend werden.

Na selectie van de potentiële donor volgt er een 2^{de} confirmatie HLA typering met hoge resolutie voor zowel patiënt als donor. Een finaal match advies zal geformuleerd worden op basis van deze HR typering.

Beoordeling van de HLA match gebeurt volgens gestandaardiseerde stroomschema's. Deze schema's zijn gebaseerd op expertise, recente richtlijnen en standaarden, alsook op regelmatig overleg met voorschrijvers.

Bij het formuleren van het finale histocompatibiliteitsadvies wordt x/12 HLA match tussen donor en patiënt beoordeeld. De aanwezigheid van een KIR ligand mismatch (Bw4/Bw6 en groep C1/C2) wordt beoordeeld in de graft-versus-host (GvH) richting in geval van een haplo-identieke kandidaat stamcel donor. Deze berekening wordt bepaald door gebruik te maken van de [KIR ligand calculator](#) cfr: Robinson, J., Mistry, K., McWilliam, H., Lopez, R. and Marsh, S.G.E. IPD - the Immuno Polymorphism Database. Nucleic Acids Res (2010), 38 D863-869.

In geval dat de moeder of een HLA haplo-identieke sibbeling in aanmerking komt als mogelijke haplo-identieke kandidaat stamcel donor, zal de aanwezigheid/afwezigheid van 'non-inherited maternal antigen' (NIMA) beoordeeld worden. In alle andere gevallen is dit bij een familiale stamcel donor niet van toepassing. Bijkomend wordt de aanwezigheid/afwezigheid van donor specifieke antistoffen (DSA) beoordeeld.



ONVERWANTE DONOR TRANSPLANTATIE

Het zoeken naar geschikte **onverwante donors en/of navelstrengbloed** loopt via een aparte weg. Voor de praktische modaliteiten in verband met het zoeken naar onverwante donors en/of navelstrengbloed bestaan er formele overeenkomsten met de desbetreffende transplantatiecentra.

Bij het zoeken naar geschikte onverwante donors en/of navelstrengbloed wordt er steeds gestreefd naar maximale histocompatibiliteit. HLA match donor/recipiënt

HLA aandachtspunten bij MUD donor selectie			
Minimale resolutie om een VT (verification Typing) staal op te vragen in donorcentrum	10/10 MUD donor	9/10 MUD donor	Geen 9/10 MUD donor
	A B C DRB1 DQB1 G-level getypeerde donor.	A B C DRB1 DQB1 G-level getypeerde donor met 1 mismatch (antigen of allel) Niet elke allel of antigen mismatch is even groot	Of weinig waarschijnlijk om door Extended typing een 9/10 donor te vinden
Te beoordelen (aandachtspunten)	<ul style="list-style-type: none"> • HLA-DP: identiek > Permissive* > non-permissive Host versus Graft > non-permissive Graft versus Host • Man>Vrouw (jonger > ouder) • ABO: identiek > Minor > Major • Leeftijd donor • Cytomegalovirus (CMV) match (Check datum CMV negatieve test) • Herkomst (register) • RhD 	<ul style="list-style-type: none"> • Waar zit het probleem? • Wat is zeldzaam? • Zoek naar 2nd field mismatch > splits > kruisreagerende antigen mismatch > full mismatch antigen. • Gebruik kennis van B-C en DR-DQ associaties. <p>Aandachtspunten Klasse I:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vermijd Bw4/Bw6 mismatch • Mismatch (vervang) met een kruisreagerend antigen (bv. A26 met A25 als dit geen Bw4 (KIR ligand) mismatch binnenbrengt). • Bij HLA C mismatch: selecteer binnen zelfde C1/C2 groep om geen (KIR ligand) mismatch binnen te brengen. 	<p>Overweeg Haplo-identieke HSCT</p> <p>Cord Blood:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selecteer op basis van: A/B lage resolutie en DRB1 Hoge resolutie: 6/6 > 5/6 > 4/6 • Bij mismatch A = B > DRB1 • Voor niet-maligne aandoeningen: mismatch vermijden om GvH disease te voorkomen. • Geaccrediteerde CB bank > niet-geaccrediteerde CB bank • Voldoende cellen (in functie van het gewicht van de patiënt) • In geval van te weinig cellen: selecteer evt. 2 CB's die onderling en met de patiënt minstens een 4/6 match hebben

De procedure voor de HLA typering bij **onverwante donors en/of navelstrengbloed** kan bestaan uit meerdere stappen in functie van beschikbaarheid van al dan niet volledig HR getypeerde kandidaat stamceldonoren:

- extended typing: typering opvragen in donorcentrum
- verification typing: donorcellen opvragen in donor centrum en testen uitvoeren in HILA.

Voor de verification typing wordt een HR HLA typering uitgevoerd. Beoordeling van de HLA match gebeurt volgens gestandaardiseerde stroomschema's. Deze schema's zijn gebaseerd op expertise, recente richtlijnen en standaarden, alsook op regelmatig overleg met voorschrijvers.



Er wordt steeds een finaal match advies geformuleerd rekening houdende met de HR HLA typering (x/10 en X/12 match) van de patiënt en donor en op basis van het antistoffenprofiel van de patiënt.

Indien de mismatch binnen de 'antigen recognition site' (ARS) aanwezig is (voor A, B, C: exon 2 en exon 3; voor DR, DQ: exon 2), wordt deze in rekening gebracht bij de matchberekening. Met uitzondering van C*03:03/C*03:04 mismatch, deze mismatch binnen de ARS wordt niet als mismatch beschouwd wegens vergelijkbare outcome bij HSCT zonder deze mismatch cfr. Artikel Fernandez-Vina et al. Blood, 2014. Dit is in tegenstelling tot een mismatch die aanwezig is buiten de ARS, deze wordt niet in rekening gebracht bij de matchberekening.

Indien er een B of C mismatch aanwezig is, wordt de KIR ligand mismatch (Bw4/Bw6 en groep C1/C2) beoordeeld in de graft-versus-host (GvH) richting. Deze berekening wordt bepaald door gebruik te maken van de [KIR ligand calculator](#) cfr: Robinson, J., Mistry, K., McWilliam, H., Lopez, R. and Marsh, S.G.E. IPD - the Immuno Polymorphism Database. Nucleic Acids Res (2010), 38 D863-869.

De immunogeniciteit van de mismatch voor het HLA-DPB1 paar wordt steeds vermeld in dit finaal advies: permissive of non-permissive in de HvG/GvH richting. Deze berekening is gebaseerd op het DPB1 T-Cell Epitope (TCE) algorithm Version 2.0 (Crivello et al. 2015, IPD-IMGT/HLA database).