

11. Duquesnoy RJ, Marrari M. HLA matchmaker: a molecularly based algorithm for histocompatibility determination. II. Verification of the algorithm and determination of the relative immunogenicity of amino acid triplet-defined epitopes. *Hum Immunol* 2002; 63: 353-363.
12. Duquesnoy RJ, Awaldalla Y, Lomago J et al. Retransplant candidates have donor-specific antibodies that react with structurally defined HLA-DR, DQ, DP epitopes. *Transpl Immunol* 2008; 18: 352-360.
13. Claas FHJ, Witvliet MD, Duquesnoy RJ, Persijn GG, Doxiadis GGM. The acceptable mismatch program as a fast tool for highly sensitized patients awaiting a cadaveric kidney transplantation: short waiting time and excellent graft outcome. *Transplantation* 2004; 78: 190-193.
14. Dankers MKA, Witvliet MD, Roelen DL et al. The number of amino acid triplet differences between patient and donor is predictive for the antibody reactivity against mismatched human leukocyte antigens. *Transplantation* 2004; 77: 1236-1239.
15. Nomenclature Committee of the International Union of Biochemistry, (NC-IUB). Nomenclature for incompletely specified bases in nucleic acid sequences. Recommendations 1984. *Eur J Biochem* 1985; 150: 1-5.

Summary

Voorter CEM, Tilanus MGJ. Insight in HLA variability: complexity of HLA typings. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2009; 34: 8-12.

Insight of HLA diversity resides not only in the comprehension of complexity of the HLA polymorphism of the genes but includes understanding of distinct classification of HLA typing data obtained with a variety of techniques. Serological typing identifies HLA antigens at the cell membrane and indicates the expression of the HLA molecules. In contrast DNA based technologies identify allelic polymorphism of the genes: the HLA alleles. Many different alleles belong to one serological specificity since shared epitopes are recognized by serological reagents. DNA based technologies vary in their level of resolution i.e. defining serological equivalents based upon DNA polymorphism or full gene polymorphism albeit for selected exons encoding the peptide binding groove or the entire gene. HLA typing is restricted to accredited laboratories that participate in external proficiency testing for all genes and technologies that are applied. Since HLA typing is crucial as selection criterium in e.g. solid organ and stem cell transplantation a correct application and interpretation of data is thus ensured.

Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2009; 34: 12-17

HLA-matching afhankelijk van orgaan, weefsel of functie

M. OUDSHOORN^{1,2}, I.I.N. DOXIADIS¹ en W.A. ALLEBES³

Bij stamceltransplantaties is matching gericht op het zoeken naar HLA-identieke donor-ontvangercombinaties. Binnen families met veel broers en/of zusters is die kans 30%. Indien geen identieke broer of zuster beschikbaar is, moet in de wereldwijde beenmergdonorpopulatie gekeken worden (Bone Marrow Donors Worldwide, BMDW). De kans om dan een HLA-identieke donor te vinden is sterk afhankelijk van de HLA-typering van de patiënt. Is de HLA-typering een combinatie van frequente of zeldzame HLA-allelen. Indien een identieke donor niet mogelijk is, dan moet naar een 'second best'-optie gezocht worden. Op grond van statistiek is vastgesteld dat enkelvoudige HLA-locus-afhankelijke mismatches acceptabel zijn. Om dit voor de individuele patiënt na te gaan kunnen functionele immunologische testen zoals een CTLp acceptabele HLA-klasse-mismatches duiden. Dit is niet zo simpel voor HLA-klasse-II-mismatches.

Bij orgaantransplantaties is naast een obligate bloedgroepcompatibiliteit, HLA-identiteit of -compatibiliteit nastrevenswaardig, voor die organen waarvoor dat mogelijk is. Dit ondanks dat met de jaren een steeds betere immuunsuppressieve medicatie de afstoting grotendeels kan onderdrukken en resulteert in zeer goede transplantatoverleving.

Omdat bij stamceltransplantaties zowel het immuunsysteem van de ontvanger als de donor hun rol spelen is identiteit voor HLA na te streven voor het beste resultaat. Indien beide immuunsystemen elkaar als niet vreemd zien is er geen wederzijdse rejectie. Het uiteindelijk resultaat moet zijn een getransplanteerde patiënt met een nieuw immuunsysteem en medicatievrij, genezen van zijn maligniteit of genetisch defect. Bij orgaantransplantaties is het streven herstel van orgaanfunctie en wel zolang mogelijk, met de beschikbare organen, bloedgroepcompatibel, bij voorkeur HLA-identiek of -compatibel maar een zo goed mogelijke match die onder de omstandigheden mogelijk is, waarbij klinische urgentie mede bepalend is, hoe lang nog gewacht kan worden. Patiënt zal voornamelijk permanent immuunsuppressiva moeten nemen om afstoting te voorkomen. Wat is mogelijk met HLA-matching in stamcel- en orgaantransplantatie?

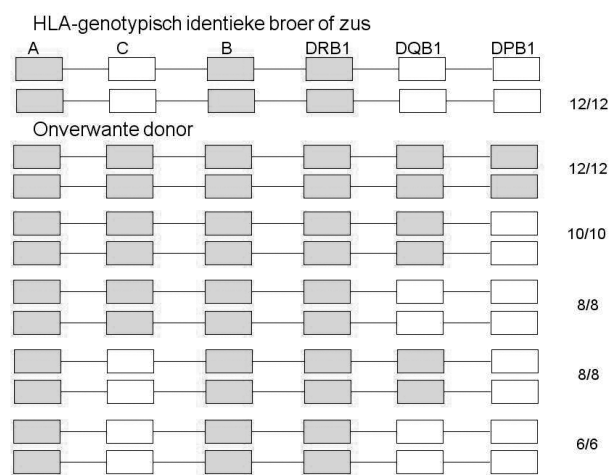
Afdeling Immunohematologie & Bloedtransfusie, Leids Universitair Medisch Centrum¹, Stichting Europdonor², Leiden en Afdeling Bloedtransfusie & Transplantatie Immunologie, UMC St Radboud; Nijmegen³

Correspondentie: dr. M. Oudshoorn, Europdonor Foundation, Plesmanlaan 1b, 2333 BZ Leiden, The Netherlands
E-mail: oudshoorn@europdonor.nl

Transplantatie van het bloedvormend orgaan en afweersysteem (hematopoïetische stamceltransplantatie)

Transplantatie van bloedstamcellen afkomstig van donoren is een geaccepteerde therapie voor een reeks van bloedkankers zoals leukemie, bloedstoornissen en ernstige vormen van aangeboren bloedarmoede of een slecht functionerend afweersysteem. Voordat er een transplantatie kan plaatsvinden, ontvangt de patiënt een subletale dosis chemotherapie en in vele gevallen ook totale bestralingstherapie om de eigen bloedstamcellen en lymfocyten te doden. De donor stamcellen worden dan via een infuus in de bloedcirculatie van de patiënt gebracht. Complicaties die kunnen optreden zijn infecties, daar de patiënt door de behandeling voor transplantatie immuundeficiënt is geraakt; ook kunnen de overgebleven immuuncellen van de patiënt de donorcellen herkennen en zo het transplantaat afstoten of kunnen de immuuncellen van de donor het weefsel van de patiënt als vreemd herkennen. Deze laatste complicatie staat bekend onder de naam graft-versus-hostziekte (GvHD). Om de complicaties van de mogelijke immunoreacties zoveel mogelijk te vermijden is een zo goed mogelijke overeenkomst van de humane leukocytenantigenen (HLA) tussen patiënt en donor één van de belangrijkste voorwaarden voor een succesvolle uitkomst van de transplantatie.

De beste donor is een HLA-genotypisch identieke broer of zus. Hierbij is het chromosoom met de gekoppelde genetische informatie voor de HLA-genen (haplotype) van vader en moeder tussen identieke broer of zus exact hetzelfde. Helaas hebben ongeveer 70% van de patiënten geen HLA-genotypisch identieke broer of zus en moet er gezocht worden naar een andere geschikte donor binnen de familie of naar een onverwante donor. De kans dat een donor binnen de familie anders dan een HLA-identieke broer of zus door toeval dezelfde HLA-kenmerken heeft, is klein.



Figuur 1. HLA-matchingcriteria voor verwante en onverwante donoren. Per definitie heeft een HLA-genotypisch identieke broer of zus dezelfde allelen op alle loci op beide chromosomen (12/12-match). De meeste centra testen daarom alleen voor HLA-A, -B en -DRB1. In onverwante stamceltransplantatie kan er afhankelijk van het transplantatiecentrumprotocol een match gezocht worden op alle 6 loci (12/12-match), maar 5 loci (10/10-match) of 4 loci (8/8-match). Voor navelstrengbloedeenheden wordt er een match gezocht op maar 3 loci (6/6-match). ■ = locus getest □ = locus niet getest

Alleen in geval van consanguiniteit binnen de familie, of als de patiënt een frequent HLA-haplotype heeft, kan het zinvol zijn om verder in de familie te zoeken. Voor onverwante donoren moet er worden gezocht in het wereldwijde bestand van onverwante hematopoïetische stamcel donoren. Wereldwijd zijn er meer dan 12 miljoen onverwante stamcel donoren beschikbaar. HLA-gegevens van deze donoren zijn te vinden in 'Bone Marrow Donors Worldwide' (BMDW: www.bmdw.org). Naast onverwante donoren zijn in BMDW ook de HLA-gegevens van meer dan 325.000 navelstrengbloedeenheden te vinden. Stamcellen uit navelstrengbloedeenheden kunnen ook voor stamceltransplantatie gebruikt worden.

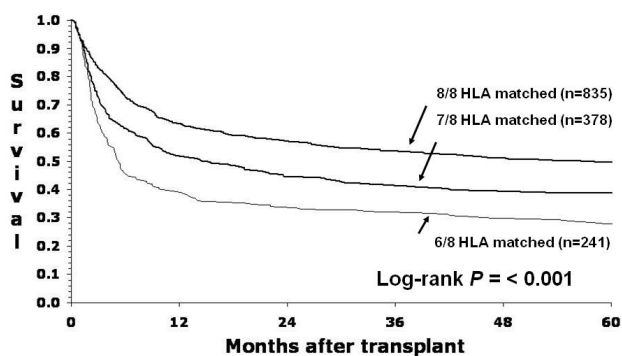
Matchingcriteria voor donoren

HLA-typering van de familie kan leiden tot identificatie van een HLA-identieke broer of zus; er kan worden vastgesteld of ze inderdaad genotypisch identiek zijn. Een genotypisch identieke broer of zus heeft dezelfde allelen op alle loci en er kan daarom volstaan worden met het typeren op laag resolutieniveau van minimaal HLA-A-, -B-, en -DRB1-locus (figuur 1).

HLA-typering van onverwante donoren dient te gebeuren op hoog resolutieniveau; zie elders in dit themanummer. De graad van matching hangt af van hoeveel loci er worden getypeerd (figuur 1).

De meeste protocollen schrijven voor dat er gematcht moet worden op 5 loci (HLA-A, -B, -C, -DRB1 en -DQB1). Als patiënt en donor dezelfde allelen hebben op die loci wordt dat aangegeven als een 10/10-match en als HLA-C of -DQB1 niet wordt meegenomen is dit een 8/8-match. Als alleen HLA-A-, -B- en -DRB1-loci worden getest en de allelen identiek zijn is dit een 6/6-match.

De algemene regel is: hoe beter de matchgraad is tussen patiënt en donor, hoe beter de uitkomst van de transplantatie is. Verschillende studies geven aan dat als er HLA-verschillen tussen patiënt en donor zijn, de kans op overleving afneemt (1-3). Uit de studie van Lee et al. (2) is te concluderen dat elk additioneel verschil (HLA-A of -B of -C of -DRB1) geassocieerd is met een 9 tot 10 procent verminderde kans op overleving (figuur 2).



Figuur 2. Overleving van patiënten getransplanteerd tijdens begin-, intermediaire of gevorderde fase van hun ziekte, afhankelijk van de matching (8/8, 7/8 en 6/8) voor HLA-A, -B, -C, en -DRB1. Voor patiënten getransplanteerd in de beginfase van hun ziekte geldt voor respectievelijk matchgraad 8/8, 7/8 en 6/8 een éénjaarsoverleving van 63%, 52% en 39% en een vijfjaars-overleving van 50%, 39% en 28% (2).

Relatief belang van matches op de verschillende loci

Een grote Japanse studie heeft aangetoond dat HLA-A-en/of -B-allelverschillen leiden tot een slechtere overlevingskans en dat HLA-C- en -DRB1-allelverschillen niet leiden tot slechtere overleving (4). In een 'single centre' studie van Seattle werd aangetoond dat mismatches/verschillen voor HLA-A, -B, -C, of -DRB1 een verhoogde kans op mortaliteit na transplantatie gaven; dit effect was echter niet terug te vinden in patiënten die in een hoge of middelhoge risicogroep zaten (1). Ook toonden ze aan dat verschillen op het HLA-DQB1-locus een negatief effect op de uitkomst had als er meerdere verschillen aanwezig waren. Een recente grote studie werd verricht door de CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplantation Research) (2). Zij vonden dat een enkele mismatch op het DQB1-locus geen invloed had op de transplantatie-uitkomst en dat een enkel verschil voor HLA-B of -C beter getolereerd kan worden dan HLA-A of -DRB1. Voor verschillen op DRB3-, DRB4-, DRB5- en DPA1-loci zijn geen goede gegevens beschikbaar. HLA-DPB1-verschillen hebben een verminderde kans op het terugkomen van een leukemische ziekte maar ook een verhoogde kans op het verkrijgen van acute graft-versus-hostziekte waardoor het effect van een DPB1-verschil op overleving niet aanwezig is (5).

Selectie tussen meer partieel identieke donoren

In Nederland is een HLA-A-, -B-, -C-, -DRB1- en DQB1-identieke onverwante donor voor meer dan 70% van de patiënten van Noordwest-Europese herkomst te vinden, en voor minder dan 40% voor patiënten met een andere afkomst (6, 7). Voor patiënten zonder een HLA-identieke donor zullen er keuzes gemaakt moeten worden uit niet-identieke donoren. Studies hebben aangetoond dat er geen verschil op transplantatie-uitkomst is tussen verschillen op antigeenniveau (b.v. A*0201 vs A*1101) of allelniveau (A*0201 vs A*0205) (1, 2). Ook gaven verschillen binnen een serologisch kruisreagerende groep geen betere overleving dan verschillen buiten deze groep (8).

Zoals reeds aangegeven in de sectie hierboven is het mogelijk wel belangrijk op welke loci het verschil aanwezig is. De resultaten zijn verdeeld, maar in het algemeen kunnen we wel stellen dat een verschil voor HLA-DQB1 mogelijk minder erg is dan een verschil voor HLA-A, -B, -C of -DRB1.

Met behulp van functionele testen kan bepaald worden hoe sterk de in-vitro-immuunrespons is in donor-patiëntcombinaties. Eén zo'n functionele test is de cytotoxische-T-lymfocytenprecursortest (CTLp). De CTLp-test is in staat onderscheid te maken tussen toelaatbare en niet toelaatbare HLA-A-, -B-, of -C-verschillen. Wanneer er een HLA-verschil is tussen donor en patiënt en de uitkomst van de CTLp-test is negatief, dan heeft de patiënt na transplantatie een significant betere kans op overleving dan wanneer de CTLp-test positief is (figuur 3) (9). Functionele testen die de immuunrespons kunnen meten tussen donor-patiëntcombinaties met verschillen voor HLA klasse II, zoals de gemengde-lymfocytenkweektest (MLC) of de helper-T-lymfocytenprecursortest (HTLp) hebben geen goede voorspellende waarde voor de uitkomst na

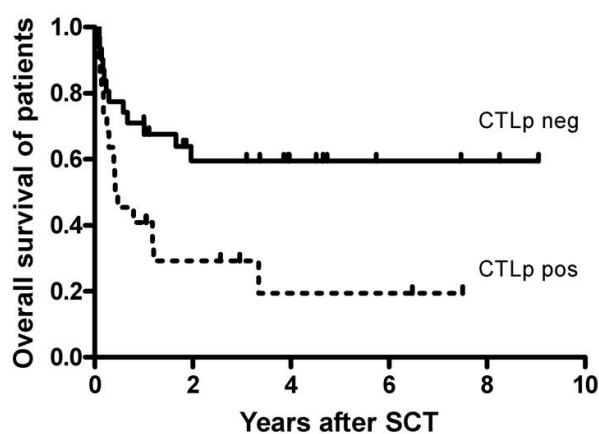
transplantatie. Een niet reactieve MLC of HTLp-f kan duiden op HLA-klasse-II-compatibiliteit.

Selectie van onverwante navelstrengbloed (UCB) eenheden

In Frankrijk werd voor het eerst een transplantatie uitgevoerd met hemopoëtische stamcellen verkregen uit navelstrengbloed van een HLA-identieke 'sibling' voor een patiënt met het fanconie-syndroom (10).

Het gebruik van hemopoëtische stamcellen uit onverwante navelstrengbloed eenheden werd voor het eerst beschreven door Kurtzberg et al. in 1996 (11). Daarna zijn er vele studies gevolgd, voornamelijk in kinderen, en de resultaten verkregen met het transplantieren van stamcellen uit 'umbilical cord blood' (UCB) zijn vergelijkbaar met het gebruik van stamcellen verkregen uit onverwante donoren. (12-14). Voor de selectie van UCB-eenheden moet rekening worden gehouden met de HLA-verschillen, alsook met het aantal kernhoudende cellen (TNC) van de eenheid. De gouden standaard voor HLA-matching voor UCB-eenheden is op HLA-A en -B laag tot middelhoog resolutieniveau (antigeenniveau) en -DRB1 op hoog resolutietyperingsniveau (allelniveau). De reden dat HLA-verschillen getolereerd kunnen worden bij gebruik van stamcellen uit navelstrengbloed is vanwege de significant lagere kans op GvHD, mogelijk vanwege het feit dat de T-cellen in het transplantaat nog niet volledig zijn uitgerijpt (mature).

Een betere matchgraad (6/6) geeft een betere transplantatie-uitkomst vergeleken met een 5/6- of 4/6-match (15). Een belangrijke vraag die nog moet worden beantwoord is in hoeverre een nadelig effect van een HLA-mismatch/verschil kan worden opgeheven door een hoger aantal TNC te gebruiken. Het probleem met het gebruik van navelstrengbloedeenheden is dat het vaak een te laag TCN heeft om te gebruiken voor volwassen patiënten. Om dit probleem te overkomen, worden er twee eenheden gebruikt met goede resultaten (16-18). Het effect van HLA-matching in het gebruik van twee eenheden is nog onduidelijk. In het algemeen kan men zeggen dat men moet streven naar

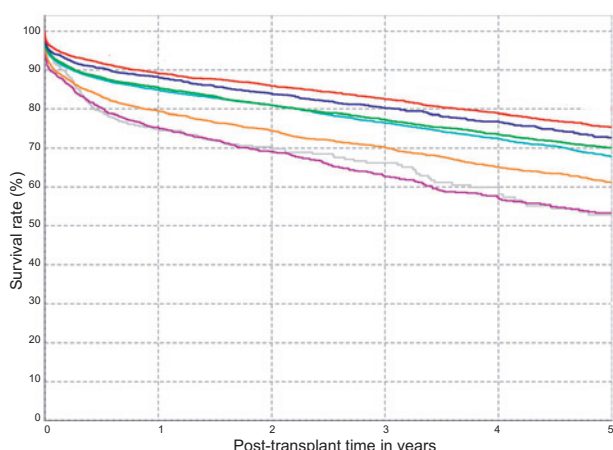


Figuur 3. De patiëntoverleving na stamceltransplantatie correleerde met de uitkomsten van de CTLp-test. Het aantal ontvanger-donorcombinaties in de CTLp-negatieve groep bedroeg 31, en 22 in de CTLp-positieve groep. Vergeleken met een negatieve CTLp-test betekent een positieve CTLp een relatief risico van 2,57 (95% CI = 1,206 – 5,478; $P = 0,014$) (9).

een hoog aantal cellen en dat er een minimale graad van matching (4/6) moet zijn tussen de twee gebruikte eenheden en tussen de patiënt en de eenheden.

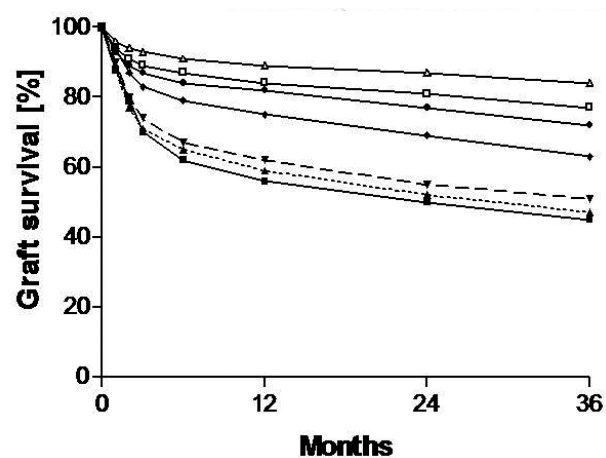
Orgaantransplantatie

De ontwikkeling van middelen ter onderdrukking van de immuunrespons is het begin geweest van succesvolle orgaantransplantatie. Deze middelen, immuunsuppressiva, leiden tot een verbeterde transplantatoeverleving in een patiënt en zijn absoluut noodzakelijk. Alleen onder een (permanent) regiem van immuunsuppressieve middelen kunnen rejections van transplantaten worden onderdrukt. En zelfs onder een strak immuunsuppressief regiem worden transplantaten op den duur toch nog afgestoten. Voor orgaantransplantaties geldt dat hoe groter de HLA-overeenkomst tussen donor en ontvanger (HLA-matching), hoe langer het orgaan in de patiënt blijft functioneren (transplantaatoverleving). HLA-identieke/compatibele transplantaten hebben statistisch gezien de beste overleving, dit neemt



Figuur 4. Effect van HLA-mismatch op de vijfjaars-niertransplantaatoverleving van patiënten getransplanteerd tussen 1-1-1998 en 1-1-2008.

— 0 [N = 4531]; — 1 [N = 1900]; — 2 [N = 6224]; — 3 [N = 7637]; — 4 [N = 3415]; — 5 [N = 1526]; — 6 [N = 481].



Figuur 5. Driejaars-niertransplantaatoverleving afhankelijk van de periode waarin getransplanteerd is. Na 1980 is cyclosporine geïntroduceerd als immuunsuppressivum.

—△— 1996-2000 (16916); —□— 1991-1995 (16798); —◆— 1986-1990 (15177); —●— 1981-1985 (9058); —▼— 1976-1980 (4917); —▲— 1971-1975 (2302); —■— 1966-1970 (477).

af met het toenemen van het aantal HLA-verschillen tussen donor en ontvanger (figuur 4). Het succes van een transplantatie is afhankelijk van een aantal factoren, waaronder HLA-matching, leeftijd van patiënt en donor, tijd tussen orgaanuitname en transplantatie, is de patiënt eerder in contact geweest met vreemd HLA zijn belangrijke factoren die de overleving van een transplantaat kunnen beïnvloeden (19). Met het beschikbaar komen van steeds krachtigere nieuwe immuunsuppressiva is de transplantatoeverleving ingrijpend toegenomen (figuur 5). Tegenwoordig is de helft van de niertransplantaties met nieren van levende donoren, al dan niet verwant met de patiënt. Ook hier is HLA-matching een factor van betekenis voor de transplantatoeverleving, maar minder dan bij de postmortale nierdonatie (20). HLA-identieke levende donornieren vertonen de beste transplantatoeverleving, dan volgen alle gemismatchte overige levende donornieren en HLA-identieke postmortale donornieren en daarna in volgorde van afnemende matching de overige postmortale donornieren.

Er is een duidelijk verschil tussen deze twee typen nierdonatie. Donatie bij leven is een planbare procedure met uitgebreid medisch vooronderzoek van de potentiële donoren. De transplantatie wordt verricht onder gecontroleerde omstandigheden, dit in tegenstelling tot de transplantatie met postmortale donoren waarbij de transplantatie op elk moment van de dag kan plaatsvinden afhankelijk van het tijdstip waarop het orgaan beschikbaar komt, meestal niet tijdens kantooruren. Verder hebben de postmortale donororganen een langere koude ischamietijd, gedurende welke ontstekingsfactoren vrijkomen die de immunogeniciteit, die op basis van HLA-verschillen al aanwezig is, aanzienlijk potentiëren (21). In tabel 1 is weergegeven voor welke andere organen anders dan de nier er sprake is van wel/niet een matchingeffect. In deze tabel staan de organen die naast de nieren het meest getransplanteerd worden, en als uitzondering één weefsel, de cornea.

Tabel 1. Matchingeffect

Orgaan	HLA-matching-effect	Pretransplantatie-matching
Nier	ja	ja
Hart	ja	nee*
Long	ja	nee*
Lever	nee	nee*
Pancreas	ja	nee*
Cornea	ja**	ja**

*) Beperkte houdbaarheid buiten het lichaam en anatomie maken pretransplantatiematching onmogelijk. **) Patiënten met gevasculariseerde cornea vertonen een verhoogd risico op reëctie, matching is dan zinvol.

Tabel 2. Parameters voor een nierallocatie

HLA-matching
Prognostische index voor een orgaan (= hulp voor moeilijke patiënten)
Wachttijd
Regionale donor (= koude ischamietijd)
Balans tussen landen (= export / import)

Criteria voor optimale HLA-matching bij orgaantransplantaties

Patiënten uit Nederland en zes andere Europese landen die op een orgaan wachten worden bij Eurotransplant (www.eurotransplant.nl) geregistreerd met de relevante gegevens van de patiënt en de criteria voor de transplantatie van het betreffende orgaan. Bij iedere postmortale donor worden de organen virtueel aan de patiëntenpool gegeven. Via een programma gebaseerd op een, zorgvuldig samengesteld, selectiealgoritme wordt aan de meest geschikte patiënt het orgaan toegewezen, ook wel allocatie genoemd (22). Deze werkwijze leidt tot een optimaal gebruik van de schaarse organen. De parameters opgenomen in het selectiealgoritme staan weergegeven in tabel 2.

Conclusie en toekomst

Matching voor HLA is een belangrijke factor in de niertransplantatie maar er zijn ook andere factoren aanwezig die de overlevingstijd van een transplantaat beïnvloeden. Doel van orgaanallocatie is de beschikbare organen zodanig toe te kennen dat de organen optimaal benut worden en tevens de belangen van de individuele patiënt optimaal en rechtvaardig behartigd worden. Helaas is er een nijpend tekort aan organen. Binnen de Eurotransplant-regio hebben België en Oostenrijk, om dit tekort te verminderen, een donatiewetgeving die uitgaat van: geen bezwaar tenzij anders aangegeven. In vergelijking met België heeft Nederland een groot tekort. Ondanks aandringen vanuit diverse maatschappelijke organisaties en de aanwezigheid van een groot maatschappelijk draagvlak heeft Nederland een dergelijke aanpassing in haar wetgeving nog steeds niet doorgevoerd.

Literatuur

1. 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): 2976-2980.
2. 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): 4576-4583.
3. Loiseau P, Busson M, Balere M-L, Dormoy A, Bignon J-D, Gagne K, et al. HLA association with hematopoietic stem cell transplantation outcome: The number of mismatches at HLA-A, -B, -C, -DRB1, or -DQB1 is strongly associated with overall survival. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13: 965-974.
4. Morishima Y, Sasazuki T, Inoko H, Juji T, Akaza T, Yamamoto K, et al. The clinical significance of human leukocyte antigen (HLA) allele compatibility in patients receiving a marrow transplant from serologically HLA-A, HLA-B, and HLA-DR matched unrelated donors. *Blood* 2002; 99(11): 4200-4206.
5. Shaw BE, Gooley T, Malkki M, Madrigal JA, Begovich AB, Horowitz MM, et al. The importance of HLA-DPB1 in unrelated donor hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2007; 110: 4560-4566.
6. Heemskerk MBA, Walraven SM van, Cornelissen JJ, Barge RMY, Bredius RGM, Egeler RM, et al. How to improve the search for an unrelated haematopoietic stem cell donor. Faster is better than more! *Bone Marrow Transplant* 2005; 35: 645-652.

7. Oudshoorn M, Walraven SM van, Bakker JNA, Lie JLWTj, Zanden HGM van der, Heemskerk MBA, Claas FHJ. Hematopoietic stem cell donor selection: the Eurodonor experience. *Human Immunol* 2006; 67: 405-412.
8. Wade JA, Hurley CK, Takemoto SK, Thompson J, Davies SM, Fuller FC, et al. HLA mismatching within or outside of cross-reactive group (CREGs) is associated with similar outcomes after unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2007; 109: 4064-4070.
9. Heemskerk MBA, Cornelissen JJ, Roelen DL, Rood JJ van, Claas FHJ, Doxiadis IIN, Oudshoorn M. Highly diverged MHC class I mismatches are acceptable for haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40(3): 193-200.
10. Gluckman E, Broxmeyer HE, Auerbach AD, Friedman HS, Douglas GW, Devergie A, et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med* 1989; 321: 1174-1178.
11. Kurtzberg J, Laughlin M, Graham ML, Smith C, Olson JF, Halperin EC, et al. Placental blood as a source of hematopoietic stem cells for transplantation into unrelated recipients. *N Engl J Med* 1996; 335: 157-166.
12. Rocha V, Cornish J, Sievers E, Filipovich A, Locatelli F, Peters C, et al. Comparison of outcomes of unrelated bone marrow and umbilical cord blood transplants in children with acute leucemia. *Blood* 2001; 97: 2962-2971.
13. Barker JN, Davies SM, DeFor T, Ramsay NK, Weisdorf DJ, Wagner JE. Survival after transplantation of unrelated donor umbilical cord blood is comparable to that of human leukocyte antigen-matched unrelated donor bone marrow: results of a matched-pair analysis. *Blood* 2001; 97: 2957-2961.
14. Eapen M, Rubinstein P, Zhang MJ, Stevens C, Kurtzberg J, Scaradavou A, et al. Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukaemia: a comparison study. *The Lancet* 2007; 369L: 1947-1954.
15. Rubinstein P, Carrier C, Scaradavou A, Kurtzberg, Adamson J, Migliaccio AR, et al. Outcomes among 562 recipients of placental-blood transplants from unrelated donors. *N Engl J Med* 1998; 339: 1565-1577.
16. Majhail N, Brunstein C, Wagner J. Double umbilical cord blood transplantation. *Curr Opin Immunol* 2006; 18: 571-575.
17. Ballen KK, Spitzer TR, Yeap BY, McAfee S, Dey BR, Attar E, et al. Double unrelated reduced-intensity umbilical cord blood transplantation in adults. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13: 82-89.
18. Brunstein CG, Barker JN, Weisdorf DJ, DeFor TE, Miller JS, Blazar BR, et al. Umbilical cord blood transplantation after nonmyeloblastic conditioning: impact on transplantation outcomes in 110 adults with hematologic disease. *Blood* 2007; 110: 3064-3070.
19. Doxiadis II, Fijter JW de, Mallat MJ, Haasnoot GW, Ringers J, Persijn GG, Claas FH. Simpler and equitable allocation of kidneys from postmortem donors primarily based on full HLA-DR compatibility. *Transplantation* 2007; 83(9): 1207-1213.
20. Roodnat JJ, Riemsdijk IC van, Mulder PG, Doxiadis I, Claas FH, IJzermans JN, et al. The superior results of living-donor renal transplantation are not completely caused by selection or short cold ischemia time: a single-center, multivariate analysis. *Transplantation* 2003; 75(12): 2014-2018.
21. Fijter JW de, Mallat MJ, Doxiadis II, Ringers J, Rosendaal FR, Claas FH, Paul LC. Increased immunogenicity and cause of graft loss of old donor kidneys. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(7): 1538-1546.
22. Doxiadis II, Smits JM, Persijn GG, Frei U, Claas FH. It takes six to boogie: allocating cadaver kidneys in Eurotransplant. *Transplantation* 2004; 77(4): 615-617.

Summary

Oudshoorn M, Doxiadis IIN, Allebes WA. HLA matching depending on organ, tissue or function. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2009; 34: 12-17.

Matching for hematopoietic stem-cell transplantation is looking for an HLA-identical sibling donor. The chance of finding such a donor is about 25%. If no such donor is available, the search for a suitable stem-cell donor is extended to the worldwide stem-cell donor file (Bone Marrow Donors Worldwide, BMDW). Finding a suitable stem-cell donor outside the family is dependent on the patient's own HLA-type, whether it is a common or rare combination of HLA-alleles. If it is not possible

to find an identical donor, one could be urged to look for a second best HLA-mismatched option. Statistically, acceptability of single HLA-locus dependent mismatches has been demonstrated. Functional immunoassays, such as a CTLp assay, may indicate acceptable HLA-class I mismatches. Finding HLA-class II acceptable mismatches by functional immunoassay is not that simple.

In organ transplantation, the aim is to transplant with HLA-identical organs or compatible whenever possible, besides an obligatory blood-group (ABO) compatibility. This aim holds despite the fact that more adequate immunosuppressive drugs have become available, which are largely capable to suppress organ rejection and resulting in excellent graft survival.

Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2009; 34: 17-22

Detectie en klinische relevantie van HLA-antistoffen

W.A. ALLEBES¹ en F.H.J. CLAAS²

De aanwezigheid van donorspecifieke antistoffen kan leiden tot transplantaatverlies. Aangezien er bloedgroep-compatibel wordt getransplanteerd, zijn met name antistoffen gericht tegen de HLA-antigenen van de donor klinisch relevant. Indien deze al aanwezig zijn op het moment van transplantatie, kan dit resulteren in een hyperacute afstoting, waardoor een kostbaar orgaan verloren gaat. Om een dergelijke afstoting te voorkomen wordt voorafgaande aan een transplantatie een kruisproef gedaan met serum van de ontvanger en lymfocyten van de donor. Tevens wordt elke patiënt periodiek onderzocht op de vorming van antistoffen tegen HLA om met deze kennis te voorkomen dat organen met HLA-antigenen waartegen antistoffen zijn aangetoond ten onrechte worden aangeboden. Dit voorkomt onnodig tijdverlies bij de orgaantransplantatieprocedure. Voor de detectie en identificatie van antistoffen tegen HLA zijn in de loop der tijd een aantal technieken ontwikkeld. De 'cell based complement-dependent cytotoxicity' (CDC), waarvan de klinische relevantie duidelijk is vastgesteld, en de meer gevoelige 'solid phase'-gebaseerde technieken, waarvan de Luminex-technologie een veelbelovende techniek is, maar waarvan de klinische relevantie nog niet duidelijk is. Beide technieken vormen tegenwoordig steeds meer een basis voor het antistofonderzoek in de Nederlandse weefseltyperingslaboratoria, met name in patiënten met heel veel verschillende HLA-antistoffen.

In tegenstelling tot de antistoffen gericht tegen de ABO-bloedgroepen, zijn antilichamen gericht tegen de HLA-antigenen niet van nature aanwezig in serum. HLA-antistoffen worden pas geïnduceerd na confrontatie van het immuunsysteem met cellen afkomstig van een individu met andere HLA-antigenen. De enige natuurlijke wijze waarop men in contact komt met vreemde HLA-antigenen is via de zwangerschap. Ongeveer 30% van de vrouwen maakt tijdens en vlak na de zwangerschap antistoffen gericht tegen de HLA-antigenen die het kind van de vader heeft geërfd. HLA-antistoffen kunnen verder opgewekt worden door bloedtransfusies en door transplantaties. Wanneer donorspecifieke HLA-antistoffen aanwezig zijn in het serum van een patiënt vóór een niertransplantatie, zal de betreffende transplantatie vaak resulteren in hyperacute afstoting van het donororgaan (1). Dat is dan ook de reden waarom er routinematig een serologische kruisproef verricht wordt, gebruikmakend van het serum van de patiënt en witte bloedcellen van de toekomstige donor. Indien deze kruisproef positief is, wordt dat beschouwd als een contra-indicatie voor transplantatie. Sinds de introductie van een dergelijke serologische kruisproef treedt er nog maar incidenteel een hyperacute afstoting op. Men kan ook voorkomen dat dergelijke positieve kruisproeven gevonden worden door bij voorbaat sera van alle patiënten, die in aanmerking komen voor een transplantatie, regelmatig te screenen op de aanwezigheid en specificiteit van HLA-antistoffen. Op deze wijze kan men de HLA-antigenen in kaart brengen waartegen een patiënt antistoffen gevormd heeft en kan men voorkomen dat donoren met deze HLA-antigenen geselecteerd worden voor deze patiënten. Van deze systematiek wordt routinematig gebruik gemaakt binnen de orgaanuitwisselingsorganisatie Eurotransplant. Het klinisch belang van deze HLA-antistoffen was tot voor kort altijd gebaseerd op een standaard laboratoriumtechniek, de zogenaamde

UMC St. Radboud, Afdeling Bloedtransfusie en Transplantatie Immunologie, Nijmegen¹ en Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC), Afdeling Immunohematologie en Bloedtransfusie, Leiden²

Correspondentie: dr. W.A. Allebes, UMC St. Radboud, Afdeling Bloedtransfusie en Transplantatie Immunologie, 469 ABTI, Geert Grooteplein 10 6525 GA Nijmegen
E-mail: w.allebes@abti.umcn.nl