

Introductie haplo-identieke donorstamceltransplantaties



Ellen Meijer (Amerongen, 1966) studeerde geneeskunde aan de Universiteit van Utrecht en werd aan dezelfde universiteit opgeleid tot internist-hematoloog. Zij promoveerde in 2003 op het onderwerp 'T cell immunodeficiency and severe herpes virus infections after allogeneic stem cell transplantation'. Zij is als internist-hematoloog werkzaam in het VU medisch centrum en vervult daar de rol van programma-directeur van het hematopoïetische stamceltransplantatieprogramma. el.meijer@vumc.nl
nl.linkedin.com/in/ellen-meijer-0a094862

Wendy Swelsen (Heerlen, 1978) studeerde biomedische gezondheidswetenschappen aan de Radboud Universiteit in Nijmegen. In 2005 promoveerde zij aan de Universiteit van Maastricht op het onderwerp genetisch polymorfisme van HLA klasse I. Daarna trad zij in dienst bij Sanquin. Momenteel is zij hoofd laboratorium van de afdeling Immunogenetica en tevens werkzaam in de functie van consultant Advisering Transplantatie Immunologie. Sinds april 2015 is zij in opleiding tot medisch immunoloog. w.swelsen@sanquin.nl

Nederlandse transplantatiecentra, waaronder het VUmc, zijn begonnen met haplo-identieke donorstamceltransplantaties (haplo-SCT) bij patiënten met hematologische maligniteiten voor wie geen HLA-identieke *sibling* (broer of zus) of onverwante donor kan worden gevonden. Tot nu toe werd deze patiënten een mismatched onverwante donor of navelstrengbloedtransplantatie aangeboden.

Nederlandse transplantatiecentra gaan in de situatie dat er geen HLA-identieke donor beschikbaar is, hun arsenaal aan alternatieve opties uitbreiden. Zij kunnen voortaan naast de keuze voor een mismatched onverwante donor of navelstrengbloedtransplantatie nu ook kiezen voor een haplo-identieke (zie kader) donortransplantatie. Dit geldt voornamelijk voor de behandeling van hematologische maligniteiten, zoals acute myeloïde leukemie en myelodysplastisch syndroom. Bij een allo-gene stamceltransplantatie (SCT) heeft het nog altijd de voorkeur om een HLA-identieke broer of zus als donor te gebruiken. Als die er niet zijn, is een volledig HLA gematchte onverwante donor uit de wereldbank vooralsnog de tweede keus. De wereldbank (*Bone Marrow Donors Worldwide*) bevat momenteel ruim 29 miljoen stamceldonoren. "Ondanks dit enorme aantal donoren is er geen garantie dat we voor elke patiënt een goede donor kunnen vinden in de wereldbank. Dit speelt met name bij patiënten met een niet-kaukasische achtergrond vanwege het feit dat zij een ongebruikelijke HLA-typing kunnen hebben", zegt dr. Ellen Meijer, internist-hematoloog bij het VUmc.

In die situatie zijn er sinds enige jaren twee alternatieven, namelijk het gebruik van een mismatched onverwante donor of van navelstrengbloedeenheden. De keuze daaruit wordt lokaal bepaald, afhankelijk van specifieke eigenschappen van het transplantatieprogramma in de desbetreffende centra. Een van de nadelen van transplantaties met navelstrengbloedeenheden is dat patiënten lang opgenomen zijn vanwege het trage herstel van bloedcellenwaarden. "Bij alle vormen van transplantatie hebben patiënten tot wel een jaar na de transplantatie een verhoogd infectierisico, maar na navelstrengbloedtrans-

plantaties is dit risico extra uitgesproken", zegt Meijer. Een ander nadeel is dat er na een navelstrengbloedtransplantatie geen mogelijkheden meer zijn tot verdere behandeling in geval van een recidief, zoals een donorlymfocyteninfusie. Daarnaast zijn navelstrengbloedeenheden duur. Haplo-identieke donortransplantaties zijn waarschijnlijk veel goedkoper, maar wat belangrijker is: de huidige literatuur laat zien dat de uiteindelijke uitkomst na een haplo-identieke donortransplantatie erg goed is en op zijn minst gelijkwaardig aan die na navelstrengbloedtransplantaties of mismatched onverwante donortransplantaties. Sommige studies laten zelfs een betere uitkomst zien. Een ander voordeel van het gebruik van haplo-identieke donoren is dat de zoektocht heel snel kan gaan en dat familiedonoren zeer gemotiveerd zijn om als donor te fungeren.

Haplo-SCT

"In de haplo-identieke setting zijn vaak meerdere potentiële donoren beschikbaar, namelijk naast siblings ook ouders, kinderen en neven/nichten omdat er slechts één haplo-type identiek hoeft te zijn aan de patiënt", zegt dr. Wendy Swelsen, adviseur transplantatie-immunologie in het laboratorium HLA Diagnostiek van Sanquin. "Belangrijk is wel om de aanwezigheid van HLA-antistoffen gericht tegen de gemismatchte HLA-antigenen uit te sluiten. Als de patiënt HLA-antistoffen heeft tegen het gemismatchte haplo-type valt het desbetreffende familielid alsnog af als donor." In het verleden waren haplo-identieke donortransplantaties zeer risicovol vanwege de volledige T-cel-depletie die nodig was ter voorkoming van graft-versus-hostziekte. Een nadeel van deze volledige T-cel-depletie is het enorme risico op fatale opportunistische (vaak virale) infecties, waardoor destijds de transplantatie gerelateerde mortaliteit opliep tot 40%. De afgelopen jaren is in het Johns Hopkins instituut in Baltimore een nieuwe haplo-SCT procedure ontwikkeld waarbij de patiënt in de vroege posttransplantatiefase chemotherapie (hoge dosis cyclofosfamide) krijgt toegediend. Dit leidt tot een selectieve T-cel-depletie van snel prolifererende allo-actieve T-cellen.

Klinische studie

Juridische herstructurering Sanquin

Richtlijn

Er is volgens Meijer mogelijk ook een kostenargument om te kiezen voor haplo-SCT boven navelstrengbloedeenheden. “We gaan nog een kosteneffectiviteitsanalyse uitvoeren waarbij haplo-SCT en navelstrengbloedtransplantaties worden vergeleken.”

Aangezien er in de haplo-setting vaak meerdere potentiële stamceldonoren zijn, is de prioritering van non-HLA variabelen volgens Swelsen erg belangrijk. Op dit moment is deze prioritering nog niet volledig uitgekristalliseerd, maar een jonge mannelijke donor lijkt de voorkeur te hebben. In de setting van haplo-identieke donor transplantaties zijn er aanwijzingen dat de origine van het gemismatchte haplo-type (van vader of moeder) een rol speelt in de uiteindelijke uitkomst. Als de patiënt en de haplo-identieke broer/zus allebei hetzelfde haplo-type van vader geërfd hebben, zijn zij gemismatcht voor het haplo-type van moeder, dat is dus een NIMA (*non-inherited maternal antigens*) mismatch. Er zijn aanwijzingen dat blootstelling aan NIMA *in utero* tolerantie induceert en dat een haplo-identieke donor transplantatie met een NIMA gemismatchte broer of zus gepaard gaat met minder graft-versus-hostziekte. De prioritering van ander factoren zoals cytomegalovirus (CMV) serostatus en bloedgroep moet ook nog verder worden onderzocht. Zo zijn er meer openstaande vragen die klinici en immunologen in de transplantatiecentra en HLA-labs samen moeten oplossen. Dat zal uiteindelijk vastgelegd gaan worden in een richtlijn ‘HLA typering en donorkeuze’ van de HOVON HLA Werkgroep Nederland.

Haplo-type: de combinatie van HLA allelen die zich op 1 chromosoom bevinden. Elk mens heeft dus 2 haplo-types.

Bij een volledige HLA-match zijn de beide haplo-types identiek tussen patiënt en donor. Bij een haplo-identieke donor is er slechts 1 haplo-type identiek.

Sanquin is actief in zowel het publieke domein (bloedbank) als het private domein (diagnostische diensten, productie van geneesmiddelen en reagentia). De minister van VWS wil graag dat de publieke en marktconforme activiteiten van Sanquin juridisch gescheiden zijn, zodat onze wettelijke taak – de bloedvoorziening – geen risico loopt door marktconforme activiteiten.

Ook Sanquin zelf vindt deze scheiding belangrijk, omdat het transparant is en omdat het qua financiële huishouding overzichtelijker is. Het geeft meer duidelijkheid, ook voor externe partijen waarmee de verschillende organisatieonderdelen samenwerken.

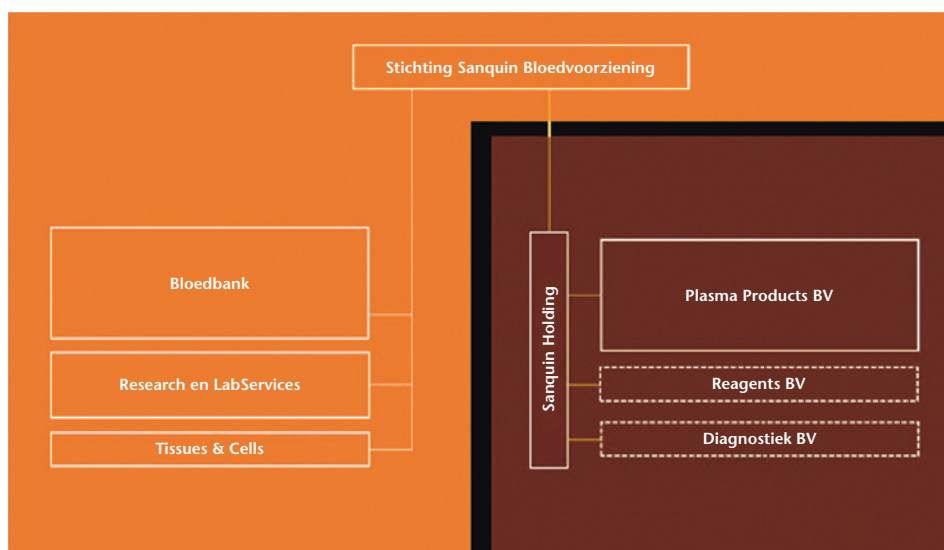
Als onderdeel van deze juridische herstructurering heeft Stichting Sanquin al op 24 april 2015 haar divisie Plasma Products ondergebracht in de juridische entiteit Sanquin Plasma Products BV.

Sanquin brengt nu ook de marktconforme divisies Diagnostiek en Reagents onder in afzonderlijke juridische entiteiten. Per 1 januari 2017 worden de divisie Reagents en de divisie Diagnostiek een besloten vennootschap. Het Nationaal Screeningslaboratorium Sanquin (NSS) wordt ondergebracht bij de Divisie Research & LabServices.

Sanquin Plasma Products BV, Sanquin Reagents BV en Sanquin Diagnostiek BV

vallen onder Sanquin Holding, waarvan de not-for-profit Stichting Sanquin Bloedvoorziening voor honderd procent eigenaar is. Qua dienstverlening brengt deze herstructurering geen verandering voor onze klanten met zich mee. Ook de contactpersonen veranderen niet. Alle klanten van Sanquin worden per brief nog geïnformeerd over de administratieve consequenties.

Alle in het oranje vlak genoemde onderdelen van Sanquin blijven in Stichting Sanquin Bloedvoorziening. Het Nationaal Screeningslaboratorium Sanquin wordt ondergebracht bij de Divisie Research & LabServices.



Organisatie