

Matchning for AB0-blodtyper og HLA-vævstyper ved transplantation med specielt henblik på knoglemarvstransplantation

Laborant Bodil K. Jakobsen, Ebbe Dickmeiss, Niels Jacobsen & Arne Svejgaard

Som beskrevet andetsteds [1] i dette nummer af Ugeskriftet skyldes den immunologiske transplantationsreaktion antige forskelle mellem donor og recipient. Transplantatet opfattes af modpartens immunsystem som fremmed og kan derfor fremkalde en immunologisk reaktion. Matchning har til formål at begrænse denne reaktion mest muligt ved at sikre størst mulig forlidelighed mellem donor og recipient. Ved transplantation af solide organer behøver man kun at tage hensyn til forlidelighed i afstødningsretningen, idet det tilstræbes, at donor har så få fremmede antigener i forhold til recipienten som muligt, således at man minimerer *host-versus-graft* (HVG)-reaktionen, der kan medføre afstødning (rejektion). Ved knoglemarvstransplantation (KMT) er der imidlertid mulighed for reaktion begge veje, fordi immunkompetente lymfocytter i transplantatet kan erkende evt. fremmede antigener hos recipienten og reagere herimod, en såkaldt *graft-versus-host* (GVH)-reaktion. Det kaldes uforlig i GVH-retningen.

Der er to forskellige antigensystemer, som har markant indflydelse på overlevelsen af de fleste transplanterede organer hos mennesket: AB0-blodtyperne og HLA-vævstyperne.

AB0-blodtyperne spiller en særlig rolle ved nogle transplantationer, fordi der findes præformerede anti-A- og anti-B-antistoffer mod de A- og B-blodtypeantigener, personen ikke selv har arvet. Disse antistoffer forårsager hyperakut afstødning af AB0-uforligelige nyrer, hjerner og lunger. Derimod kan en AB0-uforligelig lever overleve og fungere i nogle måneder og således muliggøre recipientens overlevelse, indtil der findes en AB0-forligelig lever. AB0-uforligelighed tåles også - i begge retninger - ved KMT, blot man fjerner AB0-uforligelige erythrocytter fra marven inden transplantationen for at undgå en hæmolytisk transfusionskomplikation.

HLA-antigenerne spiller en vigtig rolle ved de fleste former for transplantation.

Uforligelighed pga. HLA-antistoffer, crossmatch

Den alvorligste form for HLA-uforlig ses ved tilstedeværelse af anti-HLA-antistoffer rettet mod donor-HLA-antigener. Ved nyre-, hjerte- og lungetransplantation vil sådanne antistoffer - ligesom ved AB0-uforlig - fremkalde en hyperakut afstødning af transplantatet inden for minutter efter etablering af blod-

forsyningen. Denne afstødning skyldes intravaskulær koagulation, som standser blodforsyningen, hvilket viser sig ved cyanose og ophør af organfunktionen. HLA-antistoffer kan opstå som følge af svangerskab og blodtransfusion samt ved transplantation. Patienter på venteliste til transplantation skal derfor jævnligt have deres blod undersøgt for anti-HLA-antistoffer med en såkaldt antistofscreening, hvor man undersøger patientens serum over for et panel af lymfocytter udvalgt efter deres vævstyper. Ved blodtransfusion skal der anvendes blod, som er depleteret for leukocytter med særlige filtre. Det nedsætter risikoen for HLA-immuniseringen meget betydeligt, men fjerner den ikke helt. Der skal altid udføres en serologisk forlidelighedsprøve (*crossmatch*) forud for transplantationen. Herved undersøger man, om patientens serum reagerer med donors lymfocytter. En positiv *crossmatch* er kontraindikation ved nyre-, hjerte-, lunge- og knoglemarvstransplantation, men ikke nødvendigvis ved levertransplantation.

HLA-matchning

Ved siden af den serologiske *crossmatch* tilstræber man ved HLA-matchning at minimere antallet af uforligelige HLA-antigener mest muligt, dvs. at donor og recipient adskiller sig fra hinanden med så få HLA-antigener som muligt. Dette kan gennemføres ved nyretransplantation og ved KMT, men er i praksis ikke muligt ved hjerte-, lunge- eller levertransplantation, fordi man som regel ikke kan holde recipienterne i live, indtil der findes et HLA-matchet organ. HLA-matchgraden har størst effekt ved KMT som beskrevet nedenfor, men matchgraden har også betydelig effekt for transplantatets overlevelse ved nyre-, hjerte- og lungetransplantation [2]. Leveren indtager derimod en særstilling, fordi der ikke er nogen effekt af HLA-matchning, og fordi man kan transplantere en lever, selv om recipienten har anti-HLA-antistoffer mod donor-HLA-antigener (**Tabel 1**).

Transplantation med levende donor udføres altid, når det drejer sig om knoglemarv, i nogle tilfælde ved nyretransplantation og i helt specielle tilfælde ved lever- og lungetransplantation, når man kan klare sig med en lap af det pågældende organ. HLA-identiske og AB0-forligelige søskende er generelt de mest forligelige donorer, men de kan naturligvis kun anvendes ved nyre- og knoglemarvstransplantation.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 1. HLA-matchning: Eksempler.

	HLA-A	HLA-B	HLA-C	HLA-DRB1	HLA-DQB1
Eksempel 1. Nyretransplantation med ubeslægtet (nekronyre) donor					
Recipient	A1,2	8,44	a	3,7	Ej udført
Donor	A2,29	7,44	a	3,7	
Eksempel 2. Ubeslægtet knoglemarvsdonor					
Recipient	0201,0301	0702,1302	0602,0702	0701,1501	0202,0602
Donor	0201,0301	0702,1302	0602,0702	0701,1501	0202,0602
Eksempel 3. Ubeslægtet knoglemarvsdonor					
Recipient	0201,0301	0702,1302	0602,0702	0701,1501	0202,0602
Donor	0201,0301	0704,1302	0602,0702	0701,1501	0202,0602

Konklusion, eksempel 1: 0 DR mismatch, 2 HLA-AB mismatches. Tilsammen en god match, hvis *cross-match* er negativ.

Konklusion, eksempel 2: komplet allelmatch, bedst mulige HLA-match.

Konklusion, eksempel 3: 1 subtypeuførlig i rejektions- og 1 i GVH-retningen, hvilket kan accepteres.

Der henvises til tabellen i artiklen om vævstyper [3] mht. HLA-nomenklaturen.

a): Der matches ikke for HLA-C-antigener ved nyretransplantation.

Ved nyretransplantationen er der anvendt *low resolution* med serologisk teknik for HLA-klasse I- og klasse II-typebestemmelse. Ved knoglemarvs transplantation er der anvendt *high resolution*, gentybestemmelse, der muliggør identifikation af tredje og fjerde decimal i allelbetegnelsen.

Relevante transplantationsuførlig er angivet med kursivskrift.

Der skelnes mellem følgende matchgrader:

- Matchning på antigenniveau, hvilket kan ske på basis af serologiske typebestemmelser, som anvendes i de fleste tilfælde af nyretransplantation både med ubeslægtede og med beslægtede donorer. Hvis to søskende med serologisk teknik er bestemt HLA-identiske, er de med stor sandsynlighed også HLA-genotypeidentiske (men det endelige bevis herfor kræver undersøgelse af begge forældre). Metoden anvendes derfor også ved familieundersøgelser af slægtninge til vordende knoglemarvsrecipienter. Det drejer sig om *low resolution*-typebestemmelse, der også kan udføres på DNA, dvs. som gentybestemmelse.
- Matchning på allelniveau er baseret på *high resolution*-typebestemmelse, hvor man undersøger for de undertyper, der kun kan bestemmes med gentybestemmelse. To personer, der er identiske på allelniveau, er nødvendigvis også identiske på antigenniveau, mens det omvendte ikke nødvendigvis er tilfældet, især ikke når det drejer sig om ubeslægtede personer. Det skyldes, som beskrevet i artiklen om vævstyper [3], at hvert antigen dækker over en række forskellige alleler (undertyper = subtyper), der kan bidrage til transplantationsreaktionen. Allelmatchning anvendes i praksis kun ved KMT. Metoderne til gentybestemmelse beskrives andetsteds [3].

HLA-matchning ved nyretransplantation

Der anvendes forskellige betegnelser for matchgrader. Hyp-pigst angiver man antal uforligelige (*mismatched* = MM) antigen-er. Det er naturligvis vigtigt at angive, hvilke loci der indgår i matchningen, og hvor detaljeret typebestemmelse der ligger til grund. Ved nyretransplantation matcher man primært for

HLA-DR-antigener, som har den største effekt på nyreoverlevelsen, og dernæst for HLA-A- og B-antigenerne, som spiller en mindre rolle. Både HLA-A-, B- og DR-antigener bestemmes serologisk, dvs. på *low resolution*-niveau, og der matches normalt ikke for HLA-C-antigener, da disse kun spiller en rolle ved nyretransplantation, hvis recipienten har antistoffer mod HLA-C-antigener hos donor. De akutte undersøgelser ved transplantation med nyre fra nekrodonor omfatter AB0-blodtype og HLA-typebestemmelse af donor samt *cross-match* og kan gennemføres på 3-4 timer med lymfocytotoksisk test som beskrevet i kapitlet om vævstyper [3].

Knoglemarvs transplantation

KMT indtager en særlig rolle i immunologisk henseende, fordi der som nævnt skal tages hensyn både til rejektion og til GVH-reaktionen, som kan føre til GVH-sygdom som beskrevet i artiklerne om KMT. Selv om man renser marven for T-lymfocytter, vil der dannes nye T-lymfocytter fra de transplanterede hæmatopoietiske stamceller, som teoretisk vil kunne give GVH-reaktion senere. Det er især risikoen for GVH-sygdom, der dikterer behovet for optimal matchning ved KMT, fordi GVH-sygdom kan medføre stor morbiditet og betydelig mortalitet.

HLA-genotypisk identiske søskende er som nævnt de mest velegnede donorer ud fra et immunogenetisk synspunkt. I ca. 30% af tilfældene er der en HLA-identisk søskendedonor til patienten. I sjældne tilfælde kan man være heldig at finde andre slægtninge – som regel søskende eller forældre, der matcher tilstrækkeligt godt, især hvis recipienten er et barn, fordi man hos unge recipienter kan acceptere sværere grad af uforlig end hos voksne recipienter.

Ubeslægtede knoglemarvsdonorer, donorsøgning og databaser

For recipienter uden beslægtet donor kan der anvendes HLA-matchet ubeslægtet donor (*matched unrelated donor* = MUD). Sådanne søges via internettet i en global database (Bone Marrow Donor World Wide = BMDW) over samtlige frivillige ubeslægtede, vævstypbestemte KM-donorer. Ud fra patientens HLA-vævstype kan man straks se, om der i databasen er mange, få eller slet ingen mulige donorer. Ubeslægtede donorer skal naturligvis være HLA-typebestemt, før de kan tilmeldes et register. For langt de fleste donorer er der kun udført *low resolution*-typebestemmelser for HLA-klasse I og II. Da der kræves mere optimal matchning ved KMT, anvendes den første søgning i BMDW som en indgang til at kontakte det eller de donordatabaser, som har mulige donorer for den pågældende patient. Recipientcentret får herefter tilsendt blodprøver fra en eller flere af de mulige donorer mhp. at foretage *high resolution*-HLA-typebestemmelse.

I skrivende stund er der globalt i alt ca. 8,4 mio. donorer, hvoraf det amerikanske National Marrow Donor Programme (NMDP) med 3,7 mio. er det største enkelte korps. I Danmark har kun Rigshospitalets Vævstypelaboratorium tilladelse til at søge donorer i NMDP-registret, da laboratoriet har en amerikansk akkreditering, som er nødvendig for, at man i Danmark kan anvende amerikanske donorer. Akkrediteringen er en omfattende form for kvalitetssikring, som skal fornys hvert år. Danmark har ca. 10.000 frivillige KM-donorer fordelt på et østdansk register (kmdøst) på Rigshospitalet og et vstdansk register på Skejby Sygehus.

I udlandet er der desuden oprettet en række vævsbanker, der indeholder celler fra navlesnorsblod fra i alt 138.000 børn. Selv om mængden af hæmatopoietiske stamceller er øget i navlesnorsblod, er der ofte for få celler til transplantation af voksne recipienter, og disse banker er derfor mest relevante for børn. Der er holdepunkter for, at immunkompetente celler fra navlesnorsblod er mindre tilbøjelige til at give GVH-sygdom end andre stamceller, og at man derfor kan acceptere flere HLA-uforlig end ved KMT med en voksen, ubeslægtet donor. Selv med det globalt set meget store antal registrerede KM-donorer lykkes det kun at finde en egnet donor til ca. 60% af de patienter, som ikke har en beslægtet donorer. Sværest er det at finde donorer til ikkekaukasiske recipienter, fordi donorer fra disse etniske grupper er underrepræsenterede blandt alle donorerne i BMDW.

Matchning ved KMT med ubeslægtet marv

Man forsøger at HLA-matche donor/recipientpar så præcist som muligt, idet man tilstræber identitet på allelniveau [2], både for HLA-A-klasse I: HLA-A, -B og -C og for HLA-klasse II: HLA-DR og -DQ. Imidlertid kan man i en del tilfælde acceptere et subtypeuforlig (dvs. uforlig på allelniveau) for en enkelt allel, da dette ikke medfører øget risiko for afstødning eller svær GVH-sygdom [4]. Uforlig på klasse I-antigenniveau

og/eller uforlig for multiple klasse I-alleler giver øget risiko for afstødning [5]. Et klasse II-uforlig synes ikke at øge risiko for afstødning, men øger risikoen for GVH-sygdom, og det samme gør kombineret klasse I- og klasse II-uforlig, der ligeledes er sammenfaldende med lavere femårsoverlevelse. For klasse I forsøger man at matche for både HLA-A, -B og -C. Det er dog uvist, om HLA-C-matchningen har samme vægt som matchning for HLA-A og HLA-B. Matchning for HLA-DQ spiller en rolle, men pga. stærk koblingsuligevægt (beskrevet i artikel om vævstyper [3]) ses i praksis kun betydende uforlig, når der er uforlig for HLA-DR6 og/eller HLA-DR7. Der er ikke sikre holdepunkter for, at matchning for HLA-DP spiller nogen rolle, hvilket er heldigt, fordi der kun er meget beskedne koblingsuligevægt [3] mellem HLA-DR og -DQ på den ene side og HLA-DP på den anden, og de fleste donor-recipient-par, som er matchede for HLA-DR og -DQ, vil derfor ikke være matchede for HLA-DP.

Korrespondance: *Bodil K. Jakobsen*, Vævstypelaboratoriet, Klinisk Immunologisk Afdeling 7631, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø.
E-mail: rh01851@rh.dk

Antaget den 9. oktober 2003.

H:S Rigshospitalet, Vævstypelaboratoriet, Blodbanken, Klinisk Immunologisk Afdeling, og Knoglemarvstransplantationsafsnittet, Hæmatologisk Afdeling.

Litteratur

1. Dickmeiss E, Svejgaard A. Transplantationsimmunologi. Ugeskr Læger 2003; 165:4831-3.
2. Erlich HA, Opelz G, Hansen J. HLA DNA typing and transplantation. Immunity 2001;14:347-56.
3. Svejgaard A, Jakobsen B, Dickmeiss E. Vævstyper. Ugeskr Læger 2003;165: 4834-6.
4. Petersdorf EW, Gooley TA, Anasetti C et al. Optimizing outcome after unrelated marrow transplantation by comprehensive matching of HLA class I and II alleles in the donor and recipient. Blood 1998;92:3515-20.
5. Petersdorf EW, Hansen JA, Martin PJ et al. Major-histocompatibility-complex class I alleles and antigens in hematopoietic-cell transplantation. N Engl J Med 2001;345:1794-800.