

Statusartikel

Ugeskr Læger 2020;182:V08200585

Donorsøgning til hæmatopoietisk stamcelletransplantation

Helle Bruunsgaard^{1,2} & Anne Werner Hauge¹

1) Sektion for Transplantationsimmunologi og Danske Stamcelledonorer Øst, Klinisk Immunologisk Afdeling, Diagnostisk Center, Rigshospitalet, 2) Institut for Klinisk Medicin, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Ugeskr Læger 2020;182:V08200585

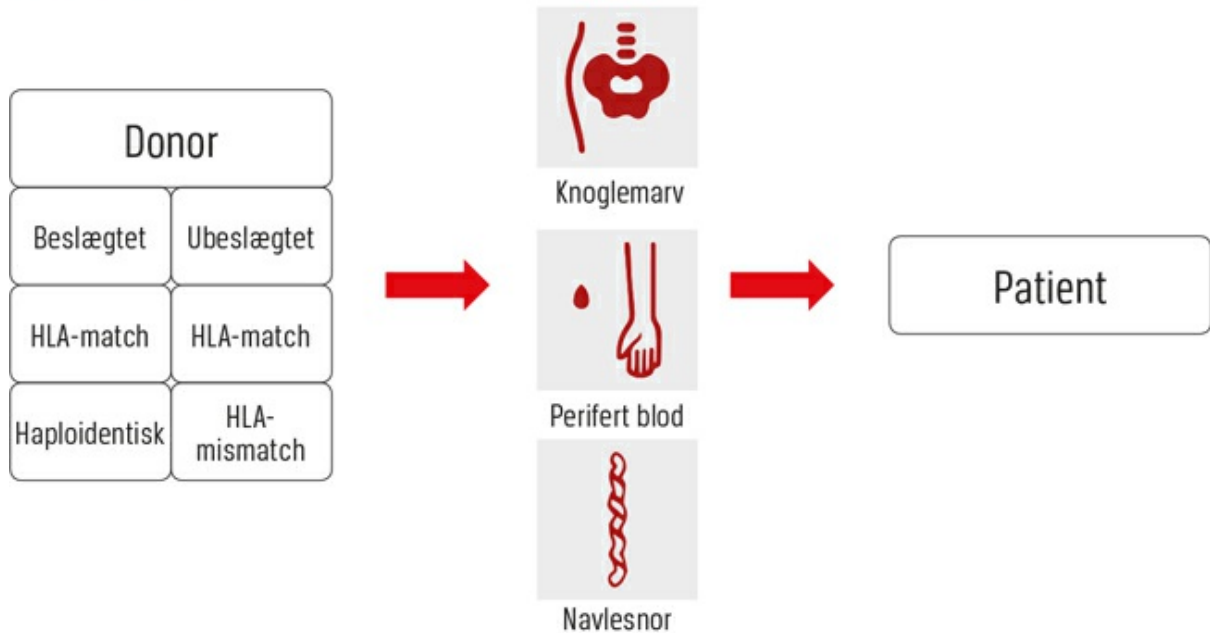
HOVEDBUDSKABER

- Donorvalg ved allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation er et eksempel på anvendt personlig medicin.
- Ubeslægtet donorsøgning hviler på et succesfuldt internationalt samarbejde.
- Udvikling i teknologi til vævstypebestemmelse har revolutioneret kvalitet og overblik over donorer globalt.

Ved en allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HCT) overfører man hæmatopoietiske stamceller fra en rask donor til en patient (Figur 1). Denne behandling kan være livreddende eller helbredende for patienter med hæmatologiske neoplasier, knoglemarvssvigt, medfødte defekter i immunsystemet, enzymdefekter i metabolismen eller hæmoglobinopati. Donoren kan være beslægtet eller ubeslægtet med patienten, og det transplanterede stamcelleprodukt kan høstes fra donorens knoglemarv, perifere blod efter knoglemarvsstimulerende mobilisering eller fra navlesnoren [1]. Antallet af allogene HCT var i 2019 mere end 21.000 internationalt [2, 3] og ca. 150 i Danmark. En succesfuld transplantation kræver, at donorvalget er baseret på præcise undersøgelser af den individuelle immungenetik i form af vævstyper (humane leukocytantigener (HLA)), der skal ligne hinanden mest muligt hos patient og donor [4]. Donorvalget er således et eksempel på anvendt personlig medicin.

I denne artikel vil vi beskrive arbejdsgangen med at identificere den bedste donor til den enkelte patient hurtigst muligt. Vi vil som eksempel tage udgangspunkt i vores eget arbejde på Klinisk Immunologisk Afdeling, Rigshospitalet, med udredning af immungenetik og donorsøgning ved HCT. På Aarhus Universitetshospital udføres der tilsvarende funktioner.

FIGUR 1 / Typer af donorer ved allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation.



HLA = humane leukocytantigener.

IMMUNGENETIK OG PERSONLIG MEDICIN

HLA-systemet er den humane udgave af major histocompatibility complex, der udgøres af proteiner, som immunsystemet bruger til skelnen mellem sig selv og noget fremmed [5]. HLA-systemet er således en vigtig del af vores immunitet over for infektioner, men bliver en barriere ved transplantation, som ved HCT kan bevirke både afstødning og graft versus host disease (GVHD) [4].

HLA-systemet afspejler den mest personlige del af vores genom og kodes således af grupper af gener, som uden sammenligning udviser den største individuelle variation (polymorfi) og har den stærkeste association til sygdom [6]. Der er beskrevet mere end 26.000 forskellige HLA-udgaver (alleller). Det tilstræbes, at donor og patient deler de samme typer (alleller) af HLA-A,-B,-C,-DRB1 og -DQB1-generne og hvis muligt også HLA-DPB1 [7, 8] – et såkaldt 10/10-match eller 12/12-match (Figur 2). Et afgørende omdrejningspunkt for behandlingssucces bliver herved tilpasning til patientens personlige immunsystem i donorsøgningen.

FIGUR 2 / Humane leukocytantigener (HLA)-match. Når to personer deler de samme HLA, er de et match, og deres væv er immunologisk kompatible med hinanden. **A.** 12/12-allelmatch. **B.** 11/12-allelmatch.

A

	A	B	C	DRB1	DQB1	DPB1
Patient	▲ ▲	▲ ▲	▲ ▲	▲ ▲	▲ ▲	▲ ▲
Donor	▲ ▲	▲ ▲	▲ ▲	▲ ▲	▲ ▲	▲ ▲

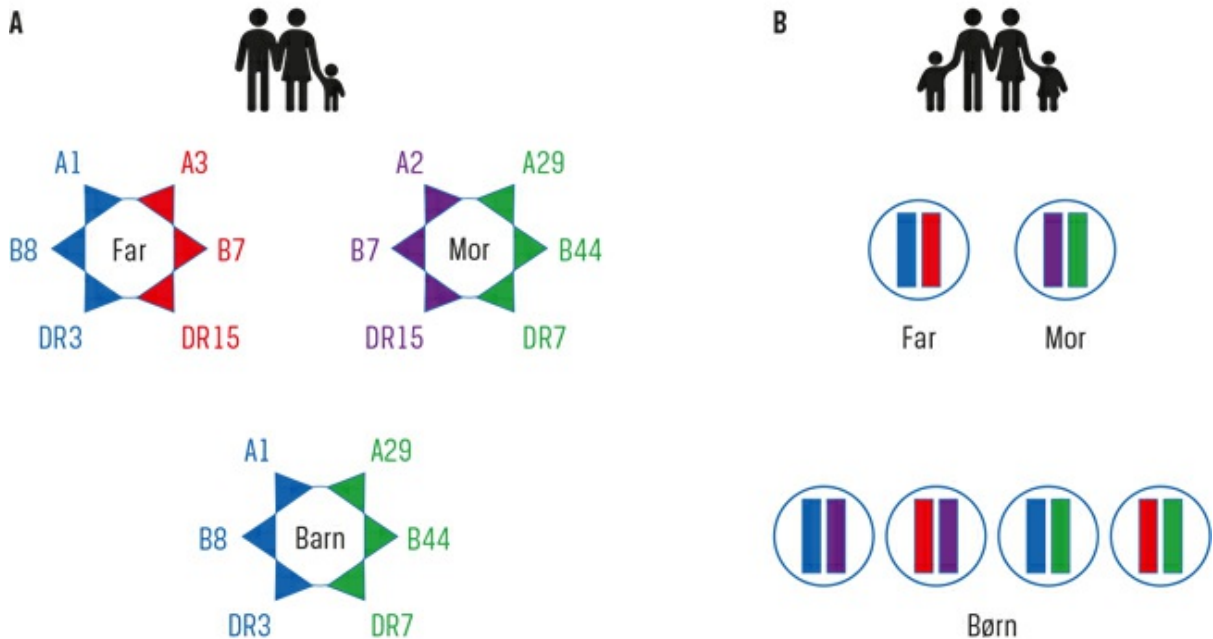
B

	A	B	C	DRB1	DQB1	DPB1
Patient	▲ ▲	▲ ▲	▲ ▲	▲ ▲	▲ ▲	▲ ▲
Donor	▲ ●	▲ ▲	▲ ▲	▲ ▲	▲ ▲	▲ ▲

Da HLA-generne ligger tæt på hinanden på kromosom 6, arves de ofte som en samlet »pakke« i form af en haplotype fra hver af forældrene, (Figur 3A). Der er således 25% chance for, at et søskendepar har arvet de samme HLA-haplolyper, og 50% chance for, at de deler en af forældrenes haplolyper (Figur 3B). HLA-genernes forskellige udgaver »rejser« ofte sammen også uden for familier, idet de er hyppigere associeret/koblet med hinanden end forventeligt ved ren tilfældighed. Dette er forudsætningen for, at det overhovedet er muligt at praktisere personlig medicin ved ubeslægtet donorsøgning, da sandsynligheden for at finde en donor med den samme kombination af relevante HLA-gener ellers ville være uendelig lille. HLA-DP er et klassisk transplantationsantigen, som først for nylig er kommet i klinisk betragtning, men hvor match ofte er umuligt på grund af manglende associationer med de øvrige HLA-gener, og løsningen bliver et mere pragmatisk hensyn til

immunologisk funktionalitet [9-11].

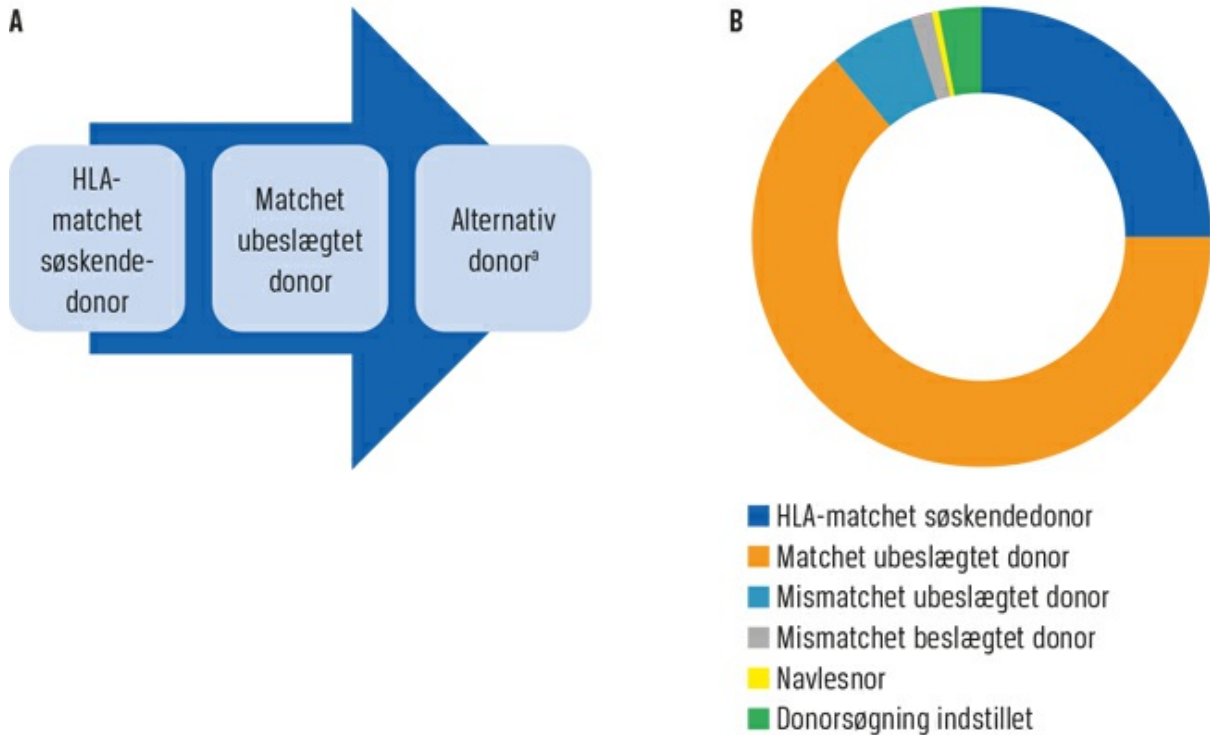
FIGUR 3 / Humane leukocytantigener (HLA)-haplotyper. Børn arver en HLA-haplotype fra hver af deres forældre (A). Der er 25% chance for, at helsøskende er HLA-genotypeidentiske (B).



DEN IDEELLE DONOR – BETYDNING AF HUMANE LEUKOCYANTIGENER OG ANDRE IMMUNOLOGISKE FAKTORER

En HLA-identisk søskendedonor er oftest førstevalg ved en HCT (**Figur 4A**). Her er transplantationsbarrieren lavest og præcisionen højest.

Hvis der ikke kan findes en egnet donor blandt patientens søskende, påbegyndes en søgning efter en ubeslægtet donor, hvilket foregår i et internationalt samarbejde. På grund af den store HLA-diversitet kan processen sidestilles med »at lede efter en nål i en høstak«, hvor målet er at finde donorer med HLA-genetik, der ligner patientens mest muligt. Det første skridt er at danne sig et overblik over, hvor i verden man skal fokusere sin søgning.

FIGUR 4 / Donorsøgningsprocessen (A) og fordelingen af donorer i 2018 (B).

HLA = humane leukocytantigener.

a) Mismatchet ubeslægtet donor, mismatchet beslægtet donor (haploidentisk donor) eller navlesnor.

For ca. 85% af de patienter, der var henvist til ubeslægtet donorsøgning i 2018, kunne vi i vores afdeling identificere en donor, som var matchet for 9-10 ud af patientens ti forskellige HLA-A-, -B-, -C-, -DRB1- og -DQB1-typer. For de resterende 15% kunne vi i de fleste tilfælde finde en såkaldt alternativ donor, der kan være en mismatchet ubeslægtet donor eller en haploidentisk familiedonor (mismatchet beslægtet donor), og hvor både søskende, forældre og børn kan komme i betragtning, eller navlesnor, hvor kravet til matchgrad er lavere (Figur 4). Da haploidentiske familiedonorer og navlesnor ofte er hurtigt tilgængelige, kommer disse donorer også i betragtning, hvis en HCT skal iværksættes akut, da det i gennemsnit tager 30 dage at identificere en egnet ubeslægtet voksen donor i vores laboratorium. Fælles for de alternative donorer er den lavere matchgrad, der betyder, at patienten kan have antistoffer rettet mod flere af donorens fremmede HLA-uforlig, hvilket øger risikoen for afstødning [12-16] og skal undgås eller risikostratificeres [17]. Udvælgelsen af en alternativ donor medfører derfor individuelle overvejelser og kompromiser.

Ud over HLA-match er yngre donorer associeret med det bedste transplantationsresultat [18] og prioriteres derfor højt [7]. Hos en mandlig patient med en kvindelig donor forekommer der såkaldte minor transplantationsantigener på Y-kromosomet, der ligesom graviditetsimmunisering teoretisk kan give GVHD og har vist klinisk betydning for overlevelse [4, 19]. Der tilstræbes cytomegalovirus- og AB0-match [7, 20, 21]. Effekten af natural killer-celle-aktivitet med mulig antileukæmieeffekt er kontroversiel [7], men medinddrages i vores arbejde ved yderligere genetiske undersøgelser hos pædiatriske patienter, når forældrene udvælges som haploidentiske donorer.

UBESLÆGTET DONORSØGNING OG INTERNATIONALE DONOREGISTRE

På grund af HLA-systemets store diversitet er et internationalt samarbejde nødvendigt for at sikre flest patienter en ubeslægtet donor. Det første register blev startet i 1974 i England af moderen til et treårigt barn, der havde brug for en knoglemarvstransplantation. Lignende historier har igangsat etablering af andre registre. I 1988 grundlagdes World Marrow Donor Association (WMDA), som består af organisationer, der promoverer globalt samarbejde og standarder til fordel for stamcelledonorer og transplantationspatienter. En af de centrale funktioner er en global database med en søgefacilitet og en liste over de mere end 37 mio. pseudonymiserede voksne donorer og navlesnore, der findes i mere end 55 forskellige lande. De enkelte registre indrapporterer regelmæssigt HLA-data for deres donorer. Søge-/transplantationskoordinatorer og læger kan få adgang. Når søgekoordinatoren har dannet sig et overblik over, hvor der kan findes mulige donorer til den enkelte patient, rettes opmærksomheden mod relevante registre, og der udveksles informationer om donorens tilgængelighed og helbredsforhold samt foretages udveksling af blodprøver til yderligere undersøgelse og konfirmering af donorens HLA-type. Donorens og patientens identitet forbliver pseudonymiseret mellem de to parter, men kan evt. ophæves efter transplantationen, hvis begge ønsker dette.

DEN TEKNOLOGISKE UDVIKLING

Next-generation sequencing-teknologi har medført en revolution i HLA-typebestemmelse i de seneste år. Det er blevet muligt at undersøge flere HLA-gener hos flere donorer mere præcist og til lavere pris. Dette har betydet flere donorer, hvor HLA-systemet er velkarakteriseret på højt opløsningsniveau. Herved skabes der hurtigere overblik, når mulige donorer skal lokaliseres.

ELEKTRONISK KOMMUNIKATION

Kommunikationsværktøjer er centrale for praktisering af personlig medicin ved HCT. European Marrow Donor Information System (EMDIS) er et åbent computernetværk, der blev etableret i 1992 til dataudveksling mellem stamcelleregistre, men først rigtigt kom i brug ti år senere [22]. Netværket omfatter på nuværende tidspunkt 43 forskellige registre og mere end 85% af potentielle donorer globalt. EMDIS har i høj grad effektiviseret vores arbejdsgange, da det har afløst tidligere manuel og tung kommunikation pr. fax. Med henblik på at sikre alle internationale registre adgang til flest mulige potentielle donorer har WMDA siden 2018 arbejdet på at forbedre den globale database ved hjælp af et EU-legat.

DONORREKRUTTERING

Antallet af tilgængelige donorer i internationale registre er lineært vokset fra 4 mio. i 1997 til > 37 mio. i 2019 [3]. WMDA har introduceret World Marrow Donor Day med formålet at takke verdens donorer, der frivilligt og ubetalt redder liv, samt at øge opmærksomheden på behovet for donorer. Denne dag blev for første gang fejret den 21. september 2019 i Danmark i samarbejde mellem Rigshospitalet, Aarhus Universitetshospital og Bloddonorerne i Danmark, der arrangerede events via sociale medier, nyhedsbreve til bloddonorerne og pressemeddelelser til de etablerede medier med deraf følgende pressedækning og opmærksomhed. Rekrutteringen af nye donorer blev øget med mere end 300% i Region Hovedstaden, hvilket viser det store potentiale og villigheden hos danskerne til at være donorer. Den nationale strategi er, at man skal være bloddonor for at være stamcelledonor, men der arbejdes på logistik til at udvide muligheden til alle borgere.

UDFORDRINGER I DET INTERNATIONALE SAMARBEJDE

Ubeslægtet donorsøgning kan i nogle tilfælde blive udfordrende, hvis patienten tilhører en befolkningsgruppe, der ikke er så hyppigt repræsenteret i de globale registre, som på nuværende tidspunkt er domineret af hvide europæere. Blandt amerikanske patienter kan der for hvide med europæisk baggrund findes en matchet donor for 75% i det amerikanske register, mens det tilsvarende tal for sorte kun er på 16% [23]. Dette viser, at personlig medicin i denne sammenhæng udfordres, når patientens genetik ikke ligner genetikken hos det tilgængelige flertal. Blandt danske bloddonorer er der en underrepræsentation af immigranter [24], og i vores arbejde oplever vi hyppigt problemer med at finde donorer til f.eks. asiatiske og grønlandske patienter.

Databeskyttelsesforordningen fra 2017 har været udfordrende for det internationale donorsamarbejde, men faciliteret af WMDA er det lykkedes at få udarbejdet de nødvendige fælles databehandlaftaler mellem de mange interessenter.

COVID-19-pandemien i 2020 har betydet manglende tilgængelighed af donorer flere steder i verden, og transport af de høstede stamcelleprodukter har været udfordret pga. aflyste fly og lukkede grænser. Igen har det internationale samarbejde på forbilledlig vis fundet nye veje til at få de livreddende stamceller frem til patienterne. Vi har i denne periode oplevet stor villighed fra danske donorer til at møde frem. Implementering i vores drift af HLA-typebestemmelse på mundskrab frem for blod har været nødvendig for at få adgang til internationale donorer, der ikke har kunnet møde op i laboratorier til blodprøvetagning i dele af USA, men hvor donoren hjemmefra har kunnet indsamle det nødvendige DNA-materiale. Ved den efterfølgende transport af høstede, uerstættelige stamcelleprodukter har piloter fungeret som kurerer, eller de høstede stamcelleprodukter er blevet nedfrosset og transporteret som gods, når den sædvanlige og personlige håndholdte kurertransport ikke har kunnet opretholdes.

KONKLUSION

Succesfuld allogene HCT kræver, at der inden for en ofte kort tidsramme kan identificeres en HLA-egnet donor. Internationalt samarbejde med udvikling af elektronisk kommunikation har effektiviseret logistikken, og udvikling i laboratoriemetoder har medført mere præcis og detaljeret HLA-typebestemmelse af et meget større antal registerdonorer internationalt. Der kan således skabes et hurtigt overblik over donormulighederne og på baggrund af disse fastlægges en skræddersyet strategi for den enkelte patient. De beskrevne arbejdsprocesser ved donorsøgning er et eksempel på, at personlig medicin ikke er noget nyt, men har været anvendt i mange år, og der kan drages erfaringer herfra.

KORRESPONDANCE: *Helle Bruunsgaard*. E-mail: hellebruunsgaard@regionh.dk

ANTAGET: 5. oktober 2020

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 30.11.2020

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelig sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR: Findes i artiklen publiceret på Ugeskriftet.dk

SUMMARY

Donor search for haematopoietic stem cell transplantation

Helle Bruunsgaard & Anne Werner Hauge

Ugeskr Læger 2020;182:V08200585

Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation is a clinical example of precision medicine, as one individual

donor is selected for one individual patient based on genetic findings in the human leukocyte antigen (HLA) system. Unrelated donor search for Danish patients is based on an international collaboration between global registries hosting more than 37 million potential donors worldwide for patients in need. The implementation of next-generation sequencing technologies has been a revolution in donor registry typing due to more precise, detailed and cheaper HLA analyses, which is discussed in this review.

LITTERATUR

1. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2006;354:1813-26.
2. Passweg JR, Baldomero H, Basak GW et al. The EBMT activity survey report 2017: a focus on allogeneic HCT for nonmalignant indications and on the use of non-HCT cell therapies. *Bone Marrow Transplant* 2019;54:1575-85.
3. WMDA global trends report. WMDA publications, 2020.
<https://share.wmda.info/display/SupportingGlobalDevelopment/Global+Trends+Report+2019/> (10. aug 2020).
4. Gratwohl A, Sureda A, Cornelissen J et al. Alloreactivity: the Janus-face of hematopoietic stem cell transplantation. *Leukemia* 2017;31:1752-9.
5. Dendrou CA, Petersen J, Rossjohn J, Fugger L. HLA variation and disease. *Nat Rev Immunol* 2018;18:325-39.
6. Cortes A, Albers PK, Dendrou CA et al. Identifying cross-disease components of genetic risk across hospital data in the UK Biobank. *Nat Genet* 2020;52:126-34.
7. Dehn J, Spellman S, Hurley CK et al. Selection of unrelated donors and cord blood units for hematopoietic cell transplantation: guidelines from the NMDP/CIBMTR. *Blood* 2019;134:924-34.
8. Little AM, Green A, Harvey J et al. BSHI guideline: HLA matching and donor selection for haematopoietic progenitor cell transplantation. *Int J Immunogenet* 2016;43:263-86.
9. Petersdorf EW, Malkki M, O'hUigin C et al. High HLA-DP expression and graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2015;373:599-609.
10. Petersdorf EW, Bengtsson M, de Santis D et al. Role of HLA-DP expression in graft-versus-host disease after unrelated donor transplantation. *J Clin Oncol* 2020;38:2712-8.
11. Fleischhauer K, Shaw BE, Gooley T et al. Effect of T-cell-epitope matching at HLA-DPB1 in recipients of unrelated-donor haemopoietic-cell transplantation: a retrospective study. *Lancet Oncol* 2012;13:366-74.
12. Cutler C, Kim HT, Sun L et al. Donor-specific anti-HLA antibodies predict outcome in double umbilical cord blood transplantation. *Blood* 2011;118:6691-7.
13. Ciurea SO, Thall PF, Wang X et al. Donor-specific anti-HLA abs and graft failure in matched unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2011;118:5957-64.
14. Ciurea SO, de Lima M, Cano P et al. High risk of graft failure in patients with anti-HLA antibodies undergoing haploidentical stem-cell transplantation. *Transplantation* 2009;88:1019-24.
15. Brunstein CG, Noreen H, DeFor TE et al. Anti-HLA antibodies in double umbilical cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:1704-8.
16. Anasetti C, Amos D, Beatty PG et al. Effect of HLA compatibility on engraftment of bone marrow transplants in patients with leukemia or lymphoma. *N Engl J Med* 1989;320:197-204.
17. Ciurea SO, Cao K, Fernandez-Vina M 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;53:521-34.
18. Kollman C, Spellman SR, Zhang MJ et al. The effect of donor characteristics on survival after unrelated donor transplantation for hematologic malignancy. *Blood*, 2016;127:260-7.
19. Kollman C, Howe CW, Anasetti C et al. Donor characteristics as risk factors in recipients after transplantation of bone marrow from unrelated donors: the effect of donor age. *Blood* 2001;98:2043-51.
20. Ljungman P, Brand R, Hoek J et al. Donor cytomegalovirus status influences the outcome of allogeneic stem cell transplant: a study by the European group for blood and marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 2014;59:473-81.
21. Shaw BE, Mayor NP, Szydlo RM et al. Recipient/donor HLA and CMV matching in recipients of T-cell-depleted unrelated

- donor haematopoietic cell transplants. *Bone Marrow Transplant* 2017;52:717-25.
22. Steiner D. European marrow donor information system: concept and praxis. *Transplant Proc* 2010;42:3255-7.
 23. Gragert L, Eapen M, Williams E et al. HLA match likelihoods for hematopoietic stem-cell grafts in the U.S. registry. *N Engl J Med* 2014;371:339-48.
 24. Burgdorf KS, Simonsen J, Sundby A et al. Socio-demographic characteristics of Danish blood donors. *PLoS One* 2017;12:e0169112.