

## Nationale Richtlijnen voor Histocompatibiliteitsonderzoek bij Orgaantransplantatie.

Maart	2007, HLA-WN, 1 <sup>ste</sup> versie.
November	2007, HLA-WN, 2 <sup>de</sup> versie.
December	2007, HLA-WN, 3 <sup>de</sup> en definitieve versie.
November	2008, HLA-WN, ongewijzigde annual review
November	2009, HLA-WN, ongewijzigde annual review
November	2010, HLA-WN, gereviseerde annual review
November	2011 / Maart 2012v2 HLA-WN, gereviseerde annual review
November	2012 HLA –WN gereviseerde versie vastgesteld
December	2013 HLA-WN gereviseerde versie vastgesteld
November	2014 HLA-WN gereviseerde versie vastgesteld
December	2015 HLA-WN / April 2016 gereviseerde versie vastgesteld
November	2016 HLA-WN gereviseerde versie vastgesteld
December	2017 HLA-WN gereviseerde versie vastgesteld
Oktober	2018 HLA-WN ongewijzigde versie vastgesteld
November	2019 HLA-WN gereviseerde versie vastgesteld
November	2020 HLA-WN ongewijzigde versie vastgesteld
April	2022 HLA-WN gereviseerde versie vastgesteld
November	2023 HLA-WN gereviseerde versie vastgesteld
Oktober	2024 HLA-WN gereviseerde versie vastgesteld

*Opstellers 2024:* Dr. D. Roelen (LUMC, vz), Dr. W. Swelsen (Sanquin, secr), Dr A. van der Meer (Radboudumc, DB lid), Dr. A. van Beek (LUMC), Dr. L. Bungener (UMCG), Dr. K. Geneugelijk (UMCU), Dr. R. Lammerts (UMCG), Dr. J. Langereis (Radboudumc), Dr. N. Lardy (Sanquin), Dr. E. Spierings (UMCU), Dr. C. Voorter (MUMC), Dr. L. Wieten (MUMC).

### **1. Voorwaarden.**

Elk HLA-laboratorium in Nederland dat werkt op het gebied van de orgaantransplantatie **moet** een geldige accreditatie hebben van de Europese Federatie voor Immunogenetica (European Federation for Immunogenetics (EFI)) en/of van de Amerikaanse Vereniging voor Histocompatibiliteit en Immunogenetica (American Society for Histocompatibility and Immunogenetics (ASHI)), en **moet** door Eurotransplant (ET) geaccepteerd zijn als een aan ET geaffilieerd laboratorium.

Het laboratorium **moet** deelnemen aan alle Externe Kwaliteitscontroles die door het Eurotransplant Referentielaboratorium (ETRL) worden georganiseerd.

Het laboratorium **moet** voldoen aan de Nationale Richtlijnen, aan de Eurotransplant handleiding ([www.eurotransplant.org](http://www.eurotransplant.org)) en aan de EFI standaarden ([www.efi-web.org](http://www.efi-web.org)), en deze naleven. Als de voorschriften onderling tegenstrijdig blijken dan gelden eerst de Nationale Richtlijnen, dan de handleiding van ET, en dan de standaarden van EFI.

Het hoofd van het laboratorium **moet** geregistreerd zijn als Laboratoriumspecialist Medische Immunologie. Tevens geldt voor deze functie dat aan de vigerende EFI standaard **moet** worden voldaan.

## 2. Definities

Onder gesensibiliseerd wordt verstaan een immunisatie door HLA-antigenen.

## 3. Ontvangers

### a. Nier- en/of pancreastransplantatie.

#### I. Typering tbv patiënten op de wachtlijst

Elke patiënt op de wachtlijst voor nier- en/of pancreastransplantatie **moet** getypeerd zijn voor HLA-A, B, C, DR, en DQ.

Typering voor HLA-A, -B, -DRB1,3,4,5, -DQB1 kan met serologische en/of moleculaire (first field) technieken verricht worden; een serologische A, B, DR, DQ bepaling **moet** worden bevestigd met een moleculaire techniek indien de HLA typering voor allocatie wordt gebruikt; typering voor HLA-C **moet** met moleculaire (first field) technieken verricht worden.

#### II. Antistof analyses t.b.v. patiënten op de wachtlijst

Het HLA-antistofonderzoek **moet** worden uitgevoerd met een frequentie die tenminste voldoet aan de voorschriften in de ET handleiding; ditzelfde geldt voor de gebruikte technieken.

#### III. Lokale nier- en/of pancreasdonoren en het uitvoeren van Kruisproeven.

Elke lokale orgaandonor **moet** getypeerd worden voor HLA-A, -B, -C, -DR, en -DQ. Typering voor HLA-A, B kan met serologische en/of moleculaire technieken verricht worden; een serologische HLA- A, B bepaling **moet** worden bevestigd met een moleculaire techniek; typering voor HLA-C, DRB1,3,4,5, en DQB1 **moet** met moleculaire technieken verricht worden. De typering **moet** uitgevoerd worden op perifeer bloed indien dat beschikbaar is; anders kunnen miltcellen worden gebruikt.

Het typeringsresultaat **moet** worden gerapporteerd aan ET waar de matchlijst die voor allocatie in aanmerking komen wordt gegenereerd.

#### Gesensibiliseerde patiënten.

Onder gesensibiliseerd wordt verstaan een immunisatie door HLA-antigenen.

Als een lokale gesensibiliseerde patiënt voor transplantatie is geselecteerd **moet** prospectief worden gekruist met alle relevante antistof-positieve sera; deze kruisproeven worden gelijktijdig met de kruisproeven van de andere gesensibiliseerde patiënten op de allocatielijst uitgevoerd. In geval van een ESP (Eurotransplant Senior Program) procedure mag er een virtuele kruisproef worden gedaan.

Voor gesensibiliseerde patiënten moet alleen dán een kruisproef met serum van minder dan 48 uur voorafgaand aan transplantatie uitgevoerd worden, als de patiënt een immuniserende gebeurtenis heeft meegemaakt in de periode na de laatste antistof screening.

Alle kruisproefresultaten worden aan ET gerapporteerd.

#### IV. Nieren die via ET worden aangeboden en het uitvoeren van Kruisproeven.

#### Niet-gesensibiliseerde patiënten.

Onder niet-gesensibiliseerd wordt verstaan dat er nooit een immunisatie met HLA heeft plaatsgevonden, of dat alle sera van een patiënt altijd consistent negatief zijn bepaald op de aanwezigheid van antistoffen tegen HLA.

Als een niet-gesensibiliseerde patiënt voor transplantatie is geselecteerd, kunnen er prospectieve kruisproeven worden uitgevoerd gelijktijdig met de kruisproeven voor de gesensibiliseerde patiënten op de allocatielijst. Als de lokale patiënt niet-gesensibiliseerd is dan is het uitvoeren van prospectieve kruisproeven niet verplicht.

#### Gesensibiliseerde patiënten.

Als een transplantatienier voor een lokale gesensibiliseerde patiënt wordt aangeboden dan **moet** de donortypering voor HLA-A, B, C, DRB1,3,4,5 en DQB1 herhaald worden en **moet** prospectief worden gekruist met alle relevante antistof-positieve sera van de patiënt. Ook **kan** dan tenminste één reserve ontvanger van het lokale centrum worden geselecteerd voor het geval dat de kruisproeven met de patiënt die het eigenlijke aanbod kreeg, positief blijken te zijn. Als de reserve ontvanger gesensibiliseerd is dan **moet** prospectief worden gekruist met alle relevante antistof-positieve sera van de kandidaat.

Voor gesensibiliseerde patiënten moet alleen dan een kruisproef met serum van minder dan 48 uur voorafgaand aan transplantatie uitgevoerd worden, als de patiënt een immuniserende gebeurtenis heeft meegemaakt in de periode na de laatste antistof screening.

De vigerende EFI standaards **moeten** worden nageleefd.

In het bijzonder **moet** een donorhertypering voor HLA-A, -B, -C, -DRB1,3,4,5, en -DQB1 retrospectief worden verricht samen met het huidige monster.

Alle kruisproefresultaten worden aan ET gerapporteerd.

Het resultaat van deze retrospectieve analyses **moet** zeer nauwkeurig worden bewaakt; als de resultaten niet zijn zoals was voorspeld dan **moet** de dienstdoende medisch specialist worden geïnformeerd, en de oorzaak van de onverwachte resultaten **moet** worden onderzocht.

#### Virtuele kruisproef

1. Indien een virtuele kruisproef wordt uitgevoerd bij niet-geïmmuniseerde patiënten (patiënten zonder CDC reactieve anti-HLA antistoffen) is een retrospectieve kruisproef niet strikt noodzakelijk. Een retrospectieve kruisproef en/of een analyse mbv SA luminex test met een serum afgenomen maximaal 48 uur voor transplantatie kan worden overwogen.
2. Indien een virtuele kruisproef wordt uitgevoerd bij geïmmuniseerde patiënten dient er een retrospectieve kruisproef te worden uitgevoerd bij voorkeur met een serum afgenomen maximaal 48 uur voor transplantatie.

#### **b. Hart- en/of longtransplantatie, dunne darmtransplantatie**

De procedure in het ontvangende centrum voor de prospectieve hertyperingen en uitvoeren van kruisproeven van gesensibiliseerde nierpatiënten **kan** ook worden toegepast voor de ontvangers van niet-renale organen.

- I. Elke patiënt op de wachtlijst **moet** getypeerd worden voor HLA-A, -B, -C, -DR, en -DQ.

## II. HLA Antistofscreening.

Voordat een patiënt op de wachtlijst komt te staan wordt er een HLA antistofonderzoek verricht en dit wordt jaarlijks herhaald zolang de patiënt op de wachtlijst staat (lokaal kan voor een frequenter beleid worden gekozen). Indien een patiënt een bloedtransfusie heeft ontvangen wordt er aanvullend HLA antistofonderzoek na de bloedtransfusies verricht.

## III. Kruisproeven.

Voor patiënten zonder HLA antistoffen **kan** bij een donoraanbod een retrospectieve kruisproef en hertyping van de donor worden verricht.

Voor patiënten met HLA antistoffen zal, indien mogelijk, een virtuele kruisproef worden gedaan; d.w.z. op basis van de donortyping worden die HLA antigenen waartegen de patiënt antistoffen heeft uitgesloten. Hierbij zijn de antistoffen die in de CDC zijn aangetoond leidend. Indien het HLA antistofpatroon niet duidelijk is zal een prospectieve kruisproef noodzakelijk zijn.

Voor patiënten die een bloedtransfusie hebben ontvangen **kan** afgezien worden van een prospectieve kruisproef onder de voorwaarde dat er tot 4 weken na transfusie **tenminste** wekelijks HLA antistofonderzoek wordt verricht en deze HLA antistofscreening negatief blijft. Hiermee wordt het risico van de mogelijke vorming van nieuwe HLA antistoffen [in de week] tussen twee HLA antistofscreeningen geaccepteerd.

## IV. Bewaartermijn sera

Bewaren van sera van andere HLA laboratoria die rondgestuurd zijn.

Ieder half jaar, op 1 jan en 1 juli, sturen de laboratoria een lijst naar de anderen om aan te geven van welke patiënten de sera wel bewaard moeten worden omdat ze nog actueel zijn.