

'Revival' van de haplo-identieke stamceltransplantatie

Revival of the haploidentical stem cell transplantation

drs. G.N.Y. van Gorkom¹, dr. M. van Gelder¹, dr. L. Wieten², dr. P.A. von dem Borne³, prof. dr. H.C. Schouten¹, prof. dr. G.M.J. Bos¹ en dr. C.H.M.J. van Elssen¹

SAMENVATTING

Het gebruik van haplo-identieke stamceltransplantatie voor hematologische maligniteiten is wereldwijd in snelle opkomst door de ontwikkeling van nieuwe transplantatiemethoden die een verbetering van de overleving geven. Hierdoor is een haplo-identieke donor een steeds aantrekkelijker wordend alternatief voor patiënten met een hoogrisico hematologische maligniteit die geen HLA-identieke donor hebben. De op dit moment in Nederland meest gebruikte methode van haplo-identiek transplanteren is met de toevoeging van posttransplantatie-cyclofosfamide. Hierdoor worden de alloreactieve T-cellen, die verantwoordelijk worden geacht voor graft-versus-hostziekte, geëlimineerd en blijven andere T-cellen in leven, zodat zij hun rol in het bestrijden van infecties kunnen uitvoeren. Buiten Nederland wordt vooral gebruikgemaakt van posttransplantatie-cyclofosfamide, maar er worden ook alternatieve schema's gebruikt. Er wordt nog veel onderzoek gedaan naar het effect van donorselectie, graftbewerking en graft-versus-hostprofylaxe. Op dit moment is een nationale fase 1/2-studie gaande waarin patiënten met een hoogrisico multipel myeloom worden behandeld met een 'natural killer'-cel alloreactieve, haplo-identieke transplantatie gevolgd door posttransplantatie-cyclofosfamide.

(NED TIJDSCHR HEMATOL 2017;14:359-66)

SUMMARY

There is a worldwide rapid emergence in the use of haploidentical stem cell transplantations for hematological malignancies, which is due to the development of new transplantation methods that show increased survival. As a result, the haploidentical donor is an attractive alternative for patients with high-risk hematological malignancies who do not have an HLA-identical donor. The most widely used method of haploidentical transplantation currently used in the Netherlands is the addition of post-transplant cyclophosphamide. This eliminates the alloreactive T cells that are considered responsible for graft versus host disease. Other T cells remain untouched, enabling them to perform their role in controlling infections. Outside the Netherlands, mainly post-transplantation cyclophosphamide is utilized, however, also different methods have been explored. Much research is being done to investigate the effects of donor selection, graft manipulation and graft versus host disease prophylaxis. At present, a national phase 1/2 trial is ongoing in which patients with high-risk multiple myeloma are treated with a NK cell alloreactive haploidentical bone marrow transplant followed by post-transplant cyclophosphamide.

¹internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, onderafdeling Hematologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, ²onderzoeker, afdeling Weefseltypering, Maastricht Universitair Medisch Centrum, ³internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, onderafdeling Hematologie, Leids Universitair Medisch Centrum. Correspondentie graag richten aan mw. dr. C.H.M.J. van Elssen, afdeling Interne Geneeskunde, onderafdeling Hematologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht, tel.: 043 387 70 26, e-mailadres: janine.van.elsse@mumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: haplo-identieke stamceltransplantatie, NK-cel-alloreactiviteit, posttransplantatie-cyclofosfamide

Keywords: haplo-identical stem cell transplantation, alloreactive NK cells, post-transplantation cyclophosphamide

INLEIDING

Allogene stamceltransplantatie (SCT), waarbij gebruik wordt gemaakt van de immuun-gemedieerde respons van de donor-immuuncellen, is een potentieel curatieve behandeling voor een grote variëteit aan maligne en niet-maligne hematologische ziekten.¹ De beste uitkomsten van deze SCT, in termen van anti-tumorrespons, engraftment en lage incidentie van graft-versus-hostziekte (GvHD), worden behaald met een 'human leukocyte antigen' (HLA)-identieke donor.² Met HLA-identiek wordt bedoeld dat een donor overeenkomstig is in beide allelen van het *HLA-A*, *-B*, *-C*, *-DRB1* en *-DQB1*-gen, ofwel 10/10. Helaas kan slechts in 30% van alle gevallen een HLA-identiek familielid worden gevonden, waarbij ook nog een deel door leeftijd of comorbiditeit afvalt als donor. Door demografische veranderingen in gezinssamenstelling is de verwachting dat dit percentage in de komende jaren verder zal dalen.³ Dit heeft ervoor gezorgd dat men is gaan zoeken naar alternatieven: HLA-identieke ongerelateerde donoren ('matched unrelated donor'; MUD), partieel niet-HLA-identieke ongerelateerde donoren (MMUD), navelstrengbloed-donoren (UCB) en haplo-identieke donoren (haplo) (zie Tabel 1).

Wereldwijd kan bij 50-60% van de patiënten bij wie geen identieke familiëdonor wordt gevonden, gebruik worden gemaakt van een HLA-identieke donor uit de uitgebreide wereldbank met vrijwillige donoren. Voor de Nederlandse situatie ligt deze kans met 70-75% een stuk hoger. Voor patiënten die tot een etnische minderheid behoren is dit percentage echter lager.³ Nadeel van deze vorm van donorkeuze is dat de donorselectie kostbaar en tijdrovend is. Nadat er geen geschikte identieke donor is gevonden in de familie, zal de zoektocht naar een niet-verwante donor de totale donorzoektocht gemiddeld met een maand verlengen.⁴ Door gebruik te maken van navelstrengbloed is de slagingskans voor het vinden van een donor groter. Ook deze manier van transplanteren is kostbaar en het transplantaat bevat maar weinig stamcellen, waardoor het eigenlijk alleen een mogelijkheid is voor kinderen of volwassenen met een relatief klein lichaamsoppervlak, of er moet een dubbeltransplantatie volgen met navelstrengbloed van twee donoren. Bij alle ontvangers wordt echter een vertraagde immuunrestitutie gezien en bestaat er een verhoogde kans op transplantaat-falen.⁵ Een ander nadeel is dat na de transplantatie geen aanvullende cellulaire therapie kan plaatsvinden, zoals donor-lymfocyteninfusies. De haplo-identieke donor lijkt op basis van kosten en beschikbaarheid toch een betere keuze. Deze familiëdonor kan vrijwel altijd binnen een maand worden geïdentificeerd en gekeurd. Een ander voordeel van een haplo-familiëdonor is dat deze ook vaak na transplantatie gemakkelijk opnieuw beschikbaar is voor aanvullende cellu-

laire therapie. Ongunstig is dat er bij de haplo-identieke stamceltransplantatie (haplo-SCT) een intense bi-directionele alloreactiviteit bestaat, die kan leiden tot hoge incidentie van rejectie van donorstamcellen en GvHD. De laatste jaren zijn echter verschillende nieuwe methoden ontwikkeld om deze problemen te voorkomen en is er sprake van een wereldwijde 'revival' van haplo-SCT. In dit overzichtsartikel bespreken we de donorkeuze en de potentiële voor- en nadelen van haplo-SCT. Daarnaast gaan we dieper in op de nieuwe technieken die ervoor hebben gezorgd dat de haplo-SCT tegenwoordig steeds meer wordt toegepast.

HISTORIE

Haplo-SCT als behandeling van hematologische maligniteiten heeft in de afgelopen decennia voor veel opschudding gezorgd (zie Figuur 1, pagina 362). Dit type transplantatie werd eind jaren 70 van de vorige eeuw voor het eerst geïntroduceerd bij pediatrische patiënten met acute leukemie.⁶ Ondanks bijwerkingen waren de eerste resultaten veelbelovend en bleek het een therapeutische mogelijkheid bij patiënten bij wie geen identieke familiëdonor kon worden gevonden. Enkele jaren later werden echter de eerste grote vergelijkende studies gepubliceerd, waarbij haplo-SCT in vergelijking met HLA-identieke SCT een vertraagde engraftment toonde, met een hogere incidentie van graftrejectie (20%) en acute GvHD (70%).⁷

Ondanks deze negatieve resultaten bleef men wereldwijd in haplo-SCT geloven en werd er in Italië in muizenstudies, evenals in klinische studies, zelfs een overlevingsvoordeel beschreven bij acute myeloïde leukemie (AML) indien gebruik werd gemaakt van donoren die niet alleen een T-cel, maar ook een 'natural killer' (NK)-cel alloreactief effect toonden.⁸ Het reproduceren van deze klinische resultaten bleek echter een haast onmogelijke uitdaging. Resultaten van haplo-SCT die wereldwijd werden uitgevoerd, toonden onacceptabel hoge therapiegerelateerde mortaliteit en morbiditeit ten gevolge van zowel acute als ook chronische GvHD en opportunistische infecties, waardoor het effect van de alloreactieve NK-cellen niet kon worden aangetoond.⁹ Ook in Nederland heeft men naar aanleiding van de Italiaanse resultaten haplo-SCT uitgevoerd bij AML-patiënten in zowel Maastricht als Leiden. In Maastricht zijn 11 hoogrisico-AML-patiënten behandeld met haplo-SCT, van wie twee patiënten overleefden met een langdurige complete respons (inmiddels >9 jaar). De andere patiënten zijn overleden aan opportunistische infecties, hetgeen werd veroorzaakt door de intense T-celdepletie van het transplantaat. In Leiden is een groep van vier patiënten getransplanteerd, waarbij twee patiënten zijn overleden aan opportunistische infecties en één patiënt aan een recidief.

TABEL 1. Donoren voor een allogene stamceltransplantatie.

Donor	Voordeel	Nadeel
HLA-identieke familiëdonor	<ul style="list-style-type: none"> • Snel beschikbaar • Lage kans op graft-versus-hostziekte en transplantaatfalen 	<ul style="list-style-type: none"> • Donor wordt slechts in 30% van de gevallen gevonden
HLA-identieke ongerelateerde donor (MUD)	<ul style="list-style-type: none"> • Grotere hoeveelheid donoren • Lage kans op transplantaatfalen 	<ul style="list-style-type: none"> • Hoge kosten • Niet voor iedereen beschikbaar • Duurt lang tot beschikbaar
Partieel niet-HLA-identieke ongerelateerde donor (MMUD)	<ul style="list-style-type: none"> • Grotere hoeveelheid donoren 	<ul style="list-style-type: none"> • Duurt lang tot beschikbaar • Hogere kans op graft-versus-hostziekte en transplantaatfalen • Intensieve conditionering • Meer infecties
Navelstrengdonor (UBC)	<ul style="list-style-type: none"> • Grote diversiteit • Direct beschikbaar • Lage kans op graft-versus-hostziekte 	<ul style="list-style-type: none"> • Klein transplantaat • Vertraagde repopulatie • Hoge kans op transplantaatfalen • Hoge kosten • Geen mogelijkheid tot donorlymfocyten-infusie bij recidief
Haplo-identieke donor (zonder optimalisatie)	<ul style="list-style-type: none"> • Grote hoeveelheid donoren • Direct beschikbaar 	<ul style="list-style-type: none"> • Intensieve conditionering • Vertraagde repopulatie • Grote kans op rejectie • Grote kans op graft-versus-hostziekte • Grote kans op infecties
Haplo-identieke donor (na optimalisatie*)	<ul style="list-style-type: none"> • Grote hoeveelheid donoren • Direct beschikbaar • Lage kans op graft-versus-hostziekte 	<ul style="list-style-type: none"> • Intensieve conditionering • Vertraagde repopulatie • Grote kans op rejectie bij HLA-antistoffen

* Met optimalisatie wordt bedoeld: posttransplantatie-cyclofosfamide, T-celdepletie en GIAC.

Daarnaast was er een patiënt met een langdurige respons. Optimalisatie door middel van T-celdepletie van het transplantaat, megadosis stamcellen en gereduceerde intensiteit-conditionering resulteerde in een afname van de vroege posttransplantatiemortaliteit en ontwikkeling van GvHD, echter infectieuze problemen gerelateerd aan de late immuunrestitutie, transplantaatfalen en vroege recidieven brachten haplo-SCT min of meer in diskrediet.¹⁰

Door een nijpend tekort aan geschikte donoren bleef de interesse in haplo-SCT onverminderd bestaan en door ontwikkeling van nieuwe transplantatiemethoden zijn we op dit moment in staat om deze vorm van SCT relatief veilig uit te voeren.

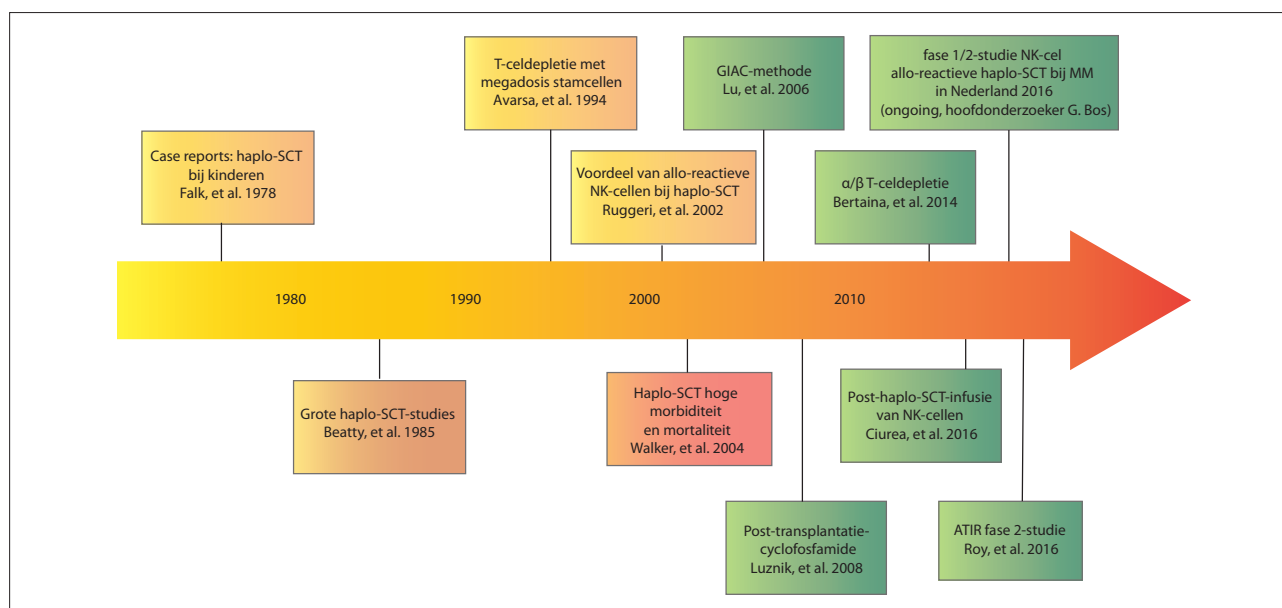
HAPLO-IDENTIEKE STAMCELTRANSPLANTATIE

Bij een haplo-SCT vindt tussen donor en ontvanger ‘matching’ plaats voor 50% van de HLA-antigenen (HLA-A, -B, -C, -DRB1 en -DQB1). In 2011 hebben Vincent et al. in dit blad reeds een uitgebreide uiteenzetting gepresenteerd over haplo-SCT.¹¹ Om het begrip van haplo-SCT te verduidelijken, geven we

hier een korte samenvatting. Zoals gezegd is er ongeveer 30% kans op het vinden van een HLA-identieke potentiële donor in de familie, maar neemt het aantal potentiële familiëdonoren snel toe op het moment dat wordt gezocht naar een haplo-identieke donor (zie *Figuur 2*, pagina 362). Een haplo-identieke donor is een familiëdonor die één HLA-haplotype deelt met de patiënt en verschilt in een variabel aantal HLA-genen in het andere, ongedeelde haplotype. Dit geldt niet alleen voor elke ouder, elk kind en 50% van de broers en zussen van de ontvanger, maar ook tantes, ooms, neven en nichten hebben 25% kans om haplo-identiek te zijn. Zo heeft vrijwel iedere patiënt (>95%) een haplo-identieke donor in de directe omgeving.

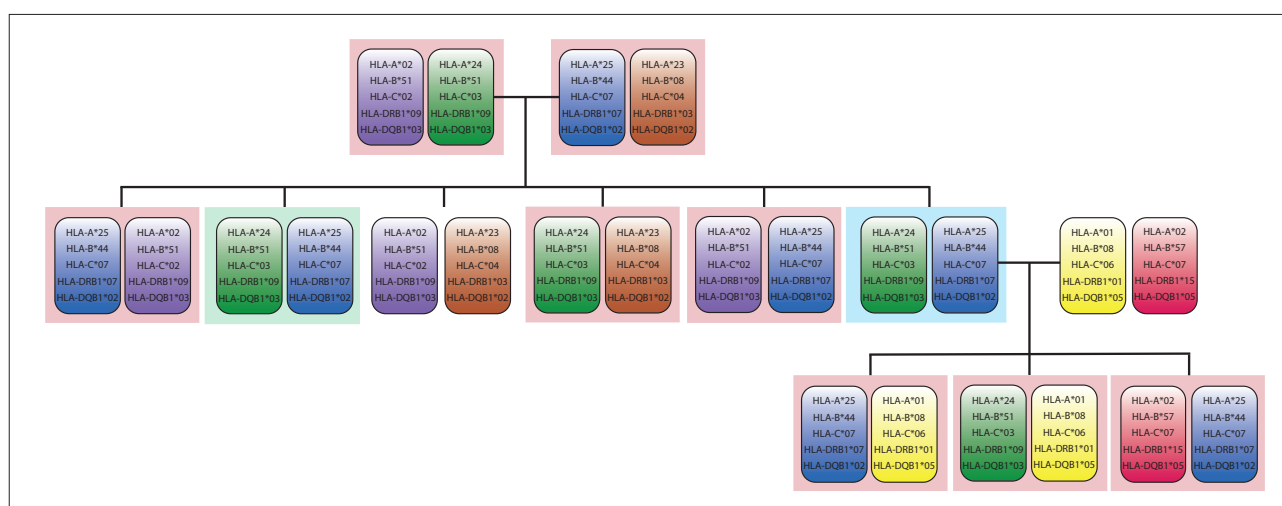
DONORSELECTIE BIJ HAPLO-SCT

Zodra de beslissing is genomen om een haplo-identieke transplantatie te verrichten, dient de meest geschikte donor te worden geselecteerd. Net zoals bij HLA-identieke donoren wordt gekeken naar ABO-compatibiliteit, CMV serologische status, geslacht en leeftijd van de potentiële donor. Daarnaast zijn er speciale overwegingen die enkel gelden bij de selectie



FIGUUR 1. Tijdlijn haplo-SCT.

Haplo-SCT=haplo-identieke stamceltransplantatie, MM=multipel myeloom, NK-cellen='natural killer'-cellen, ATIR='allodepleted T cell immunotherapeutics'.



FIGUUR 2. Familiedonoren voor allogene (haplo) stamceltransplantatie. Weergegeven is het HLA-profiel van verschillende familieleden, waarbij beide allelen, die onafhankelijk van elkaar overerven, worden weergegeven.

Blauw vierkant=ontvanger, groen vierkant=HLA-identieke donor, rood vierkant=haplo-identieke donoren.

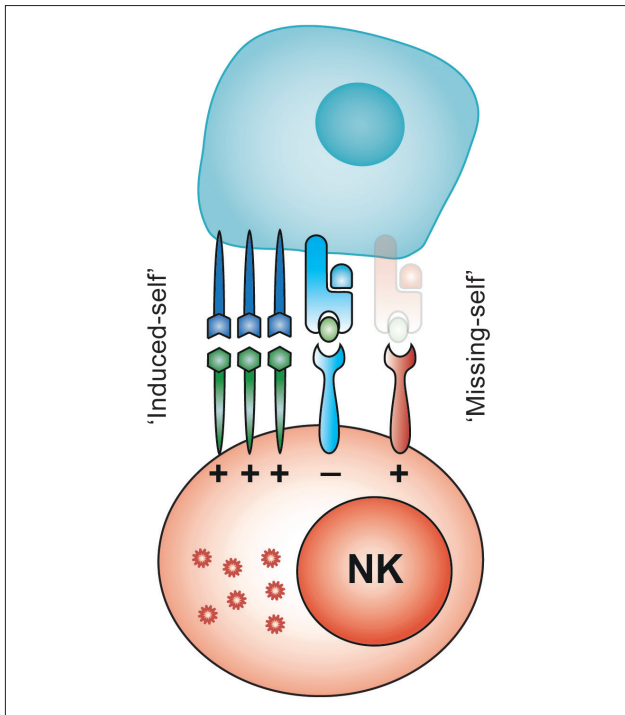
van een haplo-identieke donor: mate van HLA-'mismatch', donorspecifieke HLA-antistoffen en NK-cel-alloreactiviteit.

MATE VAN HLA-'MISMATCH'

In vroege studies naar haplo-identieke transplantaties werd een slechtere overleving gezien naarmate de HLA-'mismatch' van het niet-identieke haplotype toenam.¹² Met de huidige transplantatieregimes lijkt dit echter geen rol meer te spelen en is de mate van HLA-'mismatch' van het niet-identieke haplotype dus niet meer van belang voor de selectie.

DONORSPECIFIEKE HLA-ANTISTOFFEN

Een relatieve contra-indicatie voor het gebruik van een haplo-identieke donor is de aanwezigheid van donorspecifieke HLA-antistoffen bij de ontvanger. Patiënten kunnen HLA-antilichamen ontwikkelen door eerdere bloedtransfusies, allogene stamceltransplantaties of zwangerschap. Aanwezigheid ervan is geassocieerd met een sterk verhoogd risico op transplantatiefalen (>50%) en ondanks de ontwikkeling van regimes om deze HLA-antistoffen uit het lichaam te verwijderen met plasmaferese, rituximab en toediening van 'buffycoats', zijn



FIGUUR 3. NK-celfunctie. NK-cellen worden geactiveerd door een delicate balans in activerende en remmende signalen. Wanneer NK-cellen een interactie aangaan met normaal weefsel dat MHC-klasse I en stressliganden tot expressie brengt, wordt de NK-cel niet geactiveerd, omdat het remmende signaal krachtiger is dan het activerende signaal. Wanneer NK-cellen een interactie aangaan met een tumorcel die naast MHC-klasse I ook een hoge expressie van stressliganden heeft, wordt de NK-cel geactiveerd en zal hij overgaan tot eliminatie van de tumorcel ('induced-self'). Wanneer NK-cellen een interactie aangaan met een tumorcel die geen MHC-klasse I tot expressie brengt en een lage expressie van stressliganden heeft, wordt de NK-cel alsnog geactiveerd door het missen van het remmende signaal van HLA-binding en zal hij overgaan tot eliminatie van de tumorcel ('missing-self').

deze nog onvoldoende succesvol gebleken om het risico op transplantaatfalen te verkleinen.¹³

NK-CEL-ALLOREACTIVITEIT

De eerste studies waarbij gebruik werd gemaakt van haplo-identieke donoren toonden dat er engraftment optreedt met ook een langdurige graft-versus-tumorrespons veroorzaakt door de hoge mate van T-cel-alloreactiviteit. De wereldwijde interesse in haplo-SCT nam verder toe na berichten uit Italië waar bijkomende NK-cel-afhankelijke anti-tumorimmuneeffecten werden gemeld. Ruggeri et al. toonden in preklinisch muisonderzoek evenals in een klinische studie aan dat bij de aanwezigheid van NK-cel-alloreactiviteit de progressievrije

overleving drastisch toeneemt bij patiënten met AML.⁸

NK-cellen zijn de meest efficiënte effectorcellen van het aangeboren immuunsysteem. Ze zijn in staat om tumorcellen te elimineren zonder eerdere sensitisatie.¹⁴ NK-cel-cytotoxiciteit is gebaseerd op een delicate balans van activerende en remmende signalen. Deze balans is afhankelijk van 'killer-cel immunoglobulin-like receptor' (KIR)-expressie op de NK-cel en de expressie van KIR-liganden en stressmoleculen op de tumorcel (zie *Figuur 3*). KIR-bindende liganden zijn HLA-klasse I-moleculen die op alle cellen tot expressie komen, afhankelijk van het HLA-profiel. Omgekeerd aan de werking van T-cellen, worden NK-cellen geactiveerd wanneer HLA-expressie verlaagd of afwezig is, zoals bij geïnfecteerde of maligne ontaarde cellen.¹⁵

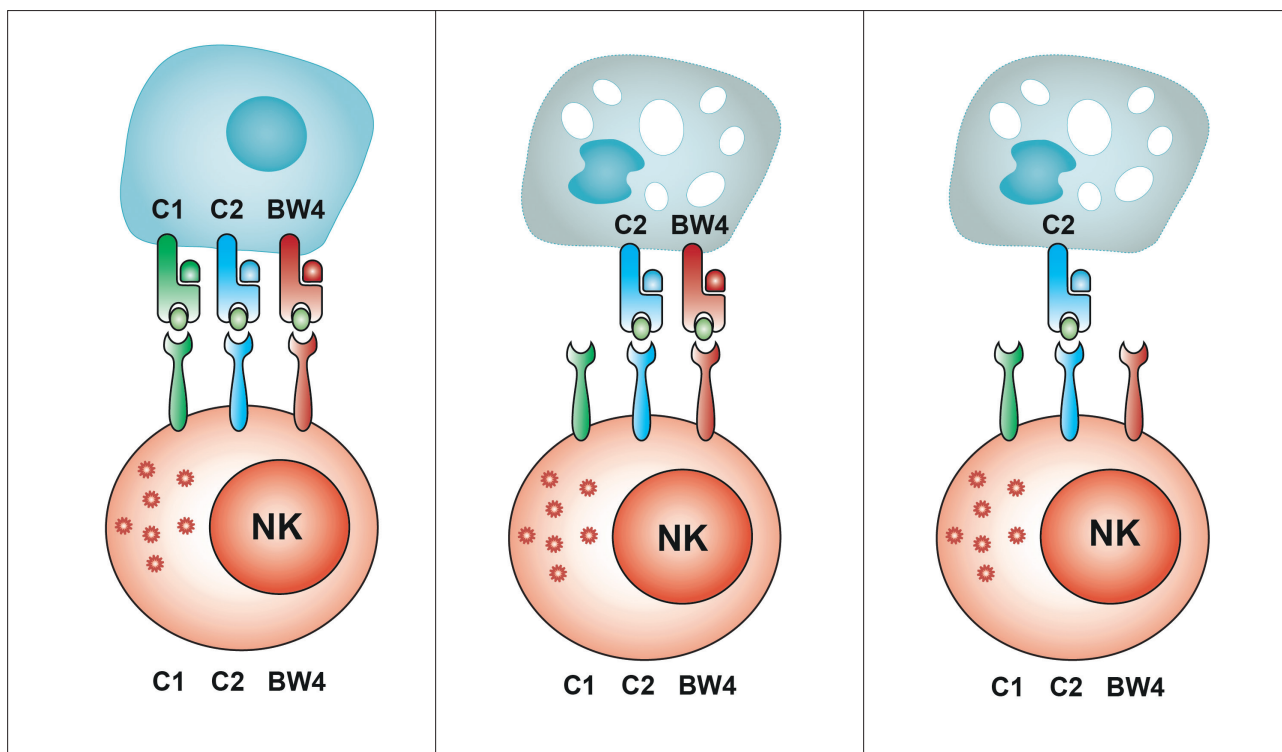
Bij een NK-cel-alloreactieve haplo-SCT wordt gebruikgemaakt van de 'missing-self'-theorie waarbij patiënten worden getransplanteerd met donor-NK-cellen die een 'mismatch' vertonen met het haplotype van de patiënt.¹⁵ Donor-NK-cellen missen hun KIR-ligand en er treedt activatie op (zie *Figuur 4*). In tegenstelling tot maligne ontaarde cellen brengen gezonde cellen geen stressmoleculen tot expressie, waardoor deze cellen gespaard blijven van NK-cel-eliminatie en daarmee GvHD.¹⁶ Wanneer een patiënt in aanmerking komt voor een haplo-SCT met KIR-'mismatch', dient de ontvanger één of meerdere KIR-bindende HLA-moleculen te missen. Bij ongeveer 70% van de haplo-SCT's bestaat de mogelijkheid tot NK-cel-alloreactiviteit.

OPTIMALISATIE VAN HAPLO-IDENTIEKE TRANSPLANTATIE

De laatste jaren zijn meerdere schema's in opkomst om haplo-identiek te kunnen transplanteren. De drie wereldwijd meest gebruikte schema's zijn T-celdepletie met megadosis CD34⁺-stamcellen, de GIAC-methode en posttransplantatie hoge dosis cyclofosfamide. Deze verschillende schema's zijn niet prospectief met elkaar vergeleken en het gebruik hangt vooral af van de ervaringen en mogelijkheden van het transplantatiecentrum.

T-CELDEPLETIE (TCD)

TCD is een methode waarbij het transplantaat wordt bewerkt door CD34-positieve selectie. In principe wordt geen aanvullende immunosuppressie gegeven. Met deze strategie is er een hoge kans op engraftment en komt GvHD vrijwel niet voor, maar de repopulatie is traag en de non-relaps-mortaliteit is hoog door met name infecties.¹⁷ Op dit moment zijn er veel verschillende aanpassingen aan dit schema in ontwikkeling om de immunorestitutie te verbeteren. Een van de aanpassingen is in-vitro-depletie van $\alpha\beta$ -T-cellen en B-cellen uit het transplantaat; dit schema is al succesvol toegepast in



FIGUUR 4. Effect van NK-cellen bij haplo-SCT. **Links:** Indien de tumorcel alle KIR-liganden tot expressie brengt, dan kan er geen NK-alloreactiviteit plaatsvinden en noemen we de patiënt niet-NK-alloreactief. **Midden en rechts:** Indien donor-NK-cellen één of meerder KIR-liganden (HLA-A3/11, HLA-Bw4-motieven HLA-C-groep 1- en HLA-C-groep 2-allelen) op de tumorcel van de ontvanger mist, zal hij overgaan tot eliminatie van de tumorcel.

een prospectieve studie bij kinderen met acute leukemie en leidt daar tot vergelijkbare uitkomsten als met HLA-identieke SCT.¹⁸ Ook is er een wereldwijde fase 2/3-studie gaande, waarbij posttransplantatie donor-T-cellen worden teruggegeven en ex vivo alloreactieve T-cellen - die GvHD veroorzaken - worden verwijderd. Deze alloreactieve T-cellen nemen in hoge mate een fotosensitieve stof op en kunnen met licht vervolgens worden gedepleteerd. De eerste resultaten over deze methode zijn veelbelovend met een hoge GvHD-vrije, recidiefvrije eenjaarsoverleving.¹⁹

DE GIAC-METHODE

GIAC staat voor G-CSF-stimulatie van de donor, intensieve immuunsuppressie met posttransplantatie-cyclosporine, mycofenolaat mofetil en methotrexaat, ATG-conditionering in combinatie met perifeer bloed en beenmergstamcellen. Deze methode is ontwikkeld in Beijing en wordt met name in China gebruikt. De resultaten met deze strategie zijn redelijk met een lage kans op transplantaatfalen en weinig recidieven, maar wel een aanzienlijke kans op chronische GvHD.²⁰

POSTTRANSPLANTATIE-CYCLOFOSFAMIDE

Een laatste, zeer frequent gebruikte methode is posttrans-

plantatie-cyclofosfamide, waarbij alleen de T-cellen worden geëlimineerd die verantwoordelijk zijn voor GvHD.²¹ Op dag 3 en 4 posttransplantatie wordt cyclofosfamide in een hoge dosering toegediend. Op dat moment hebben alloreactieve donor-T-cellen die in het transplantaat aanwezig zijn de kans gehad om geactiveerd te raken door het ontvanger-HLA, waardoor ze zeer gevoelig zijn voor antiproliferatieve behandeling. Door toediening van cyclofosfamide worden alleen deze alloreactieve T-cellen geëlimineerd zonder een effect te hebben op T-cellen die tegen pathogenen optreden, waardoor de patiënt wordt beschermd tegen opportunistische infecties. Resultaten behaald met deze techniek tonen een lage incidentie van transplantaatfalen, graad III en IV GvHD en infecties.^{22,23} Dat men, door het gebruik van posttransplantatie-cyclofosfamide, haplo-SCT ook nationaal veilig acht, valt af te lezen aan het toegenomen aantal haplo-SCT's dat sinds 2016 in verschillende Nederlandse centra wordt uitgevoerd. Ook bij gebruik van posttransplantatie-cyclofosfamide bestaat ruimte voor verbetering. Zo toont een recente fase 1/2-studie bij AML, waarbij een NK-alloreactieve haplo-SCT met posttransplantatie-cyclofosfamide wordt gevolgd door infusie van alloreactieve donor-NK-cellen, een veelbelovende verbetering van de progressievrije overleving.²⁴

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 Haplo-SCT is een goed alternatief voor patiënten bij wie op korte termijn geen HLA-identieke donor kan worden gevonden.**
- 2 Haplo-SCT met posttransplantatie-cyclofosfamide geeft een lage kans op graft-versus-hostziekte en opportunistische infecties.**
- 3 NK-cel alloreactieve haplo-SCT heeft mogelijk een voordeel op een haplo-SCT zonder deze alloreactiviteit.**
- 4 Het effect van de NK-alloreactieve haplo-SCT met posttransplantatie-cyclofosfamide voor multipel myeloom wordt op dit moment in een nationale studie bestudeerd.**

HAPLO-SCT BIJ MULTIEPEL MYELOOM

Er bestaat zowel preklinisch als klinisch bewijs dat de rol van NK-cellen in het onderdrukken van progressie van multipel myeloom (MM) onderstreept. Veel gebruikte therapeutische interventies, zoals lenalidomide en thalidomide, vergroten de NK-celactiviteit en zijn geassocieerd met een verbetering van de overleving. Daarnaast zijn er klinische resultaten die de rol van alloreactieve NK-cellen in de behandeling van MM ondersteunen. Kroger et al. analyseerden een groep MM-patiënten die werden getransplanteerd door middel van een MUD, waarbij ook donoren met een HLA-C-‘mismatch’ werden geïncludeerd.²⁵ Bij patiënten met deze ‘mismatch’ bestaat er een NK-alloreactiviteit, hetgeen in deze studie was geassocieerd met een lagere recidiefkans. Ook andere studies waarbij MM-patiënten werden getransplanteerd met alloreactieve NK-cellen toonden hoge responspercentages.²⁶ Op dit moment wordt in Nederland een multicenter fase 1/2-studie uitgevoerd, waarbij het effect van de NK-cel alloreactieve haplo-SCT bij MM wordt geanalyseerd.

In deze nationale studie, die in 2016 van start is gegaan en nog steeds open is voor inclusie, worden patiënten die jonger zijn dan 66 jaar met hoogrisico-MM en die gevoelig zijn voor NK-cel-alloreactiviteit behandeld met een haplo-identieke beenmergtransplantatie van een NK-alloreactieve donor gevolgd door posttransplantatie-cyclofosfamide, waarbij wordt gekeken of deze vorm van transplanteren een positief effect heeft op de progressievrije overleving.

CONCLUSIE

Ongeveer drie decennia na de eerste haplo-SCT is sprake van een ware ‘revival’ van haplo-SCT, met name door gebruik van posttransplantatie-cyclofosfamide, hetgeen resulteert in minder GvHD en eveneens verminderd voorkomen van opportunistische infecties. Recente resultaten doen niet onder voor identieke transplantaties en haplo-SCT is een goed alternatief voor patiënten bij wie er geen identieke

donor kan worden gevonden of men geen tijd heeft om te wachten op deze donor. Haplo-identieke transplantaties met alloreactieve NK-cellen introduceren bovendien een platform voor andere vormen van (cel)therapie dan de op T-cellen gerichte therapie.

REFERENTIES

1. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2006; 354:1813-26.
2. Brissot E, et al. Comparison of matched sibling donors versus unrelated donors in allogeneic stem cell transplantation for primary refractory acute myeloid leukemia: a study on behalf of the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *J Hematol Oncol* 2017;10:130.
3. Gragert L, et al. HLA match likelihoods for hematopoietic stem-cell grafts in the U.S. registry. *N Engl J Med* 2014;371:339-48.
4. Van Walraven SM, et al. The increase of the global donor inventory is of limited benefit to patients of non-Northwestern European descent. *Haematologica* 2017;102:176-83.
5. Long GD, et al. Unrelated umbilical cord blood transplantation in adult patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003;9:772-80.
6. Falk PM, et al. Bone marrow transplantation between a histocompatible parent and child for acute leukemia. *Transplantation* 1978;25:88-90.
7. Beatty PG, et al. Marrow transplantation from related donors other than HLA-identical siblings. *N Engl J Med* 1985;313:765-71.
8. Ruggeri L, et al. Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. *Science* 2002;295:2097-100.
9. Walker I, et al. Canadian multicenter pilot trial of haploidentical donor transplantation. *Blood Cells Molecules Dis* 2004;33:222-6.
10. Ash RC, et al. Bone marrow transplantation from related donors other than HLA-identical siblings: effect of T cell depletion. *Bone Marrow Transplant* 1991;7:443-52.
11. Vincent J, et al. Haplo-identieke stamceltransplantaties: een nieuwe strategie. *Ned Tijdschr Hematol* 2011;8:261-8.
12. Anasetti C, et al. Effect of HLA incompatibility on graft-versus-host disease, relapse, and survival after marrow transplantation for patients with leukemia or lymphoma. *Human Immunol* 1990;29:79-91.
13. Ciurea SO, et al. High risk of graft failure in patients with anti-HLA antibodies under-

- going haploidentical stem-cell transplantation. *Transplantation* 2009;88:1019-24.
14. Kiessling R, et al. 'Natural' killer cells in the mouse. II. Cytotoxic cells with specificity for mouse Moloney leukemia cells. Characteristics of the killer cell. *Eur J Immunol* 1975;5:117-21.
15. Raulet DH, et al. Natural killer cell receptors: the offs and ons of NK cell recognition. *Cell* 1995;82:697-700.
16. Asai O, et al. Suppression of graft-versus-host disease and amplification of graft-versus-tumor effects by activated natural killer cells after allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Invest* 1998;101:1835-42.
17. Aversa F, et al. Successful engraftment of T-cell-depleted haploidentical 'three-loci' incompatible transplants in leukemia patients by addition of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood progenitor cells to bone marrow inoculum. *Blood* 1994;84:3948-55.
18. Bertaina A, et al. HLA-haploidentical stem cell transplantation after removal of alpha-beta+ T and B cells in children with nonmalignant disorders. *Blood* 2014;124:822-6.
19. Roy D, et al. Donor lymphocytes depleted of alloreactive T-cells (ATIR101) improve event-free survival (GRFS) and overall survival in a T-cell depleted haplo-identical HSCT: phase 2 trial in patients with AML and ALL. *ASH abstract*, 2016.
20. Lu DP, et al. Conditioning including antithymocyte globulin followed by unmanipulated HLA-mismatched/haploidentical blood and marrow transplantation can achieve comparable outcomes with HLA-identical sibling transplantation. *Blood* 2006;107:3065-73.
21. Luznik L, et al. Durable engraftment of major histocompatibility complex-incompatible cells after nonmyeloablative conditioning with fludarabine, low-dose total body irradiation, and posttransplantation cyclophosphamide. *Blood* 2001;98:3456-64.
22. Luznik L, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:641-50.
23. Solomon SR, et al. Haploidentical transplantation using T cell replete peripheral blood stem cells and myeloablative conditioning in patients with high-risk hematologic malignancies who lack conventional donors is well tolerated and produces excellent relapse-free survival: results of a prospective phase II trial. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18:1859-66.
24. Ciurea SO, et al. Safety and feasibility of administration of high doses of ex vivo expanded NK cells for prevention of disease relapse after transplantation for patients with myeloid malignancies - final results of a phase I clinical trial. *ASH abstract*, 2016.
25. Kroger N, et al. Unrelated stem cell transplantation in multiple myeloma after a reduced-intensity conditioning with pretransplantation antithymocyte globulin is highly effective with low transplantation-related mortality. *Blood* 2002;100:3919-24.
26. Shi J, et al. Infusion of haplo-identical killer immuno-globulin-like receptor ligand mismatched NK cells for relapsed myeloma in the setting of autologous stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2008;143:641-53.
- ONTVANGEN 28 JULI 2017, GEACCEPTEERD 18 OKTOBER 2017.