

44°

CONVEGNO NAZIONALE
di Studi di Medicina Trasfusionale

Rimini | Palacongressi, 3-5 maggio 2022



**Anticorpi anti-HLA e trapianto di CSE:
impatto sul trapianto e protocolli di
desensibilizzazione**

Ursula La Rocca

Sapienza, Università di Roma

La sottoscritta Ursula La Rocca, in qualità di Relatore
dichiara che

nell'esercizio della Sua funzione e per l'evento in oggetto, NON È in alcun modo portatore di interessi commerciali propri o di terzi; e che gli eventuali rapporti avuti negli ultimi due anni con soggetti portatori di interessi commerciali non sono tali da permettere a tali soggetti di influenzare le sue funzioni al fine di trarne vantaggio.

HLA genotypically identical sibling donors are the gold standard for transplantation purposes, but only 30% patients have such a donor.

For the remaining 70% patients alternative sources of stem cells are a matched unrelated adult volunteer donor, a haploidentical donor or a cord blood unit.



Ethnic origin (country) ^a	Match 8/8	Match ≥7/8	Match 9/10	Match 10/10	Match 5-10/10	Reference
European (NL)					69%	62
European (UK)					72%	63
European (A)					80%	64
European (D)			20%	61%		17
European (CH)			24%	58%		7
European (NL)			31%	48%		46
European (IT)			32%	43%		65
European (HR)			30%	65%		66
European (USA)	75%	97%				18
African (USA)	18%	71%				18
ME/NA (USA) ^b	46%	90%				18
Asian (USA) ^c	27-42%	76-88%				18
Hispanic (USA) ^d	34%	80%				18

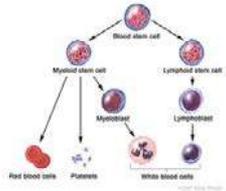
^aNL: the Netherlands; UK: United Kingdom; A: Austria; D: Germany; CH: Switzerland; HR: Croatia; USA: United States of America; ^bME: Middle Eastern; NA: North African; ^cAsian: Chinese, Korean, South Asian, Japanese, Southeast Asian, Vietnamese; ^dHispanic: South/Central American; ^e~9/10 in 13% patients; exceptionally 8/10 matched donors.

In most European populations a 10/10 matched donor can be found for at least 50% of patients and an additional 20-30% patients may have a 9/10 matched donor.



GRAFT FAILURE:

- PRIMARIA: Assenza di iniziale attecchimento
- SECONDARIA: Sviluppo di pancitopenia/aplasia midollare dopo iniziale attecchimento



POOR GRAFT FUNCTION:

- Citopenia grave coinvolgente almeno due linee cellulari e chimerismo del donatore completo

GRAFT REJECTION:

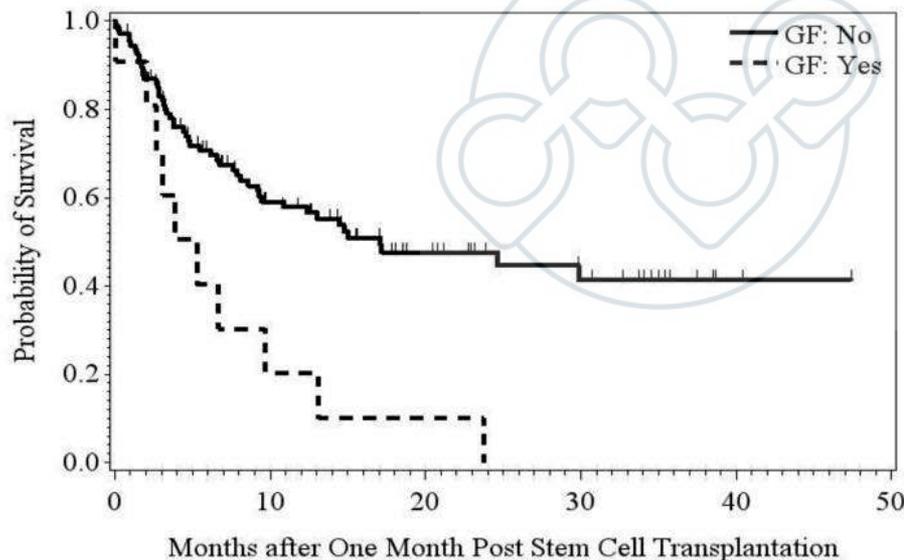
GRAFT FAILURE causata da distruzione immuno-mediata delle cellule del donatore

Ozdemir ZN, Civriz Bozdağ S. Transfus Apher Sci. 2018
Locatelli F, Lucarelli B, Merli P. Expert Opin Pharmacother. 2014.
EBMT Handbook 2019

CONDIZIONE GRAVATA
DA PROGNOSI SFAVOREVOLE (infezioni, sanguinamenti)

OS A 5 ANNI < AL 20%

Rondon G, et al. 2008



HHS Public Access

Author manuscript

Biol Blood Marrow Transplant. Author manuscript; available in PMC 2015 August 01.

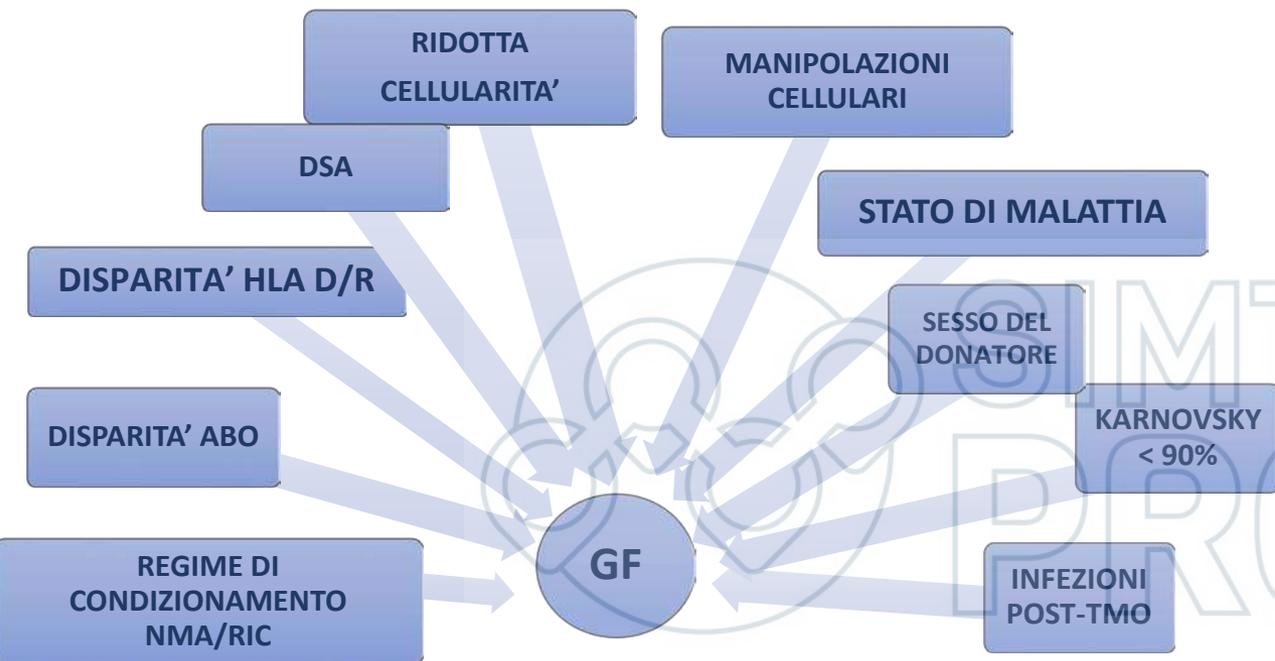
Published in final edited form as:

Biol Blood Marrow Transplant. 2015 August ; 21(8): 1392-1398. doi:10.1016/j.bbmt.2015.05.001.

Complement-binding Donor-specific Anti-HLA Antibodies and Risk of Primary Graft Failure in Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Stefan O. Ciurea¹, Peter F. Thall², Denái R. Milton², Titus H. Barnes³, Piyanuch Kongtim¹, Yudith Carmazzi³, Asdrúbal A. López³, Dianne Y. Yap³, Uday Popat¹, Gabriela Rondon¹, Benjamin Lichtiger³, Fleur Aung³, Vahid Afshar-Kharghan⁴, Qing Ma¹, Marcelo Fernández-Viña⁵, Richard E. Champlin¹, and Kai Cao³

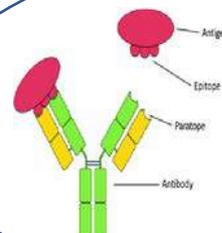
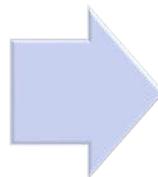
↓ OS se GF primaria:
5.3 mesi vs. 17.1 mesi



GRAFT FAILURE	
TIPOLOGIA DI TRAPIANTO	INCIDENZA
APLOIDENTICO MANIPOLATO	9%-20%
APLOIDENTICO NON MANIPOLATO	13%
UNITA' CORDONALI	15-20%
MUD	4%
MMUD	10%-15%
SIBLING	< 1%

L'INCIDENZA VARIA TRA IL 4% ED IL 20%
 NEI DIVERSI SETTING TRAPIANTOLOGICI CONSIDERATI

DSAs: ANTICORPI



**EPITOP
CON PICCOLO NUMERO DI
AMINOACIDI (DA 15 A 25),
CIASCUNO CON PROPRIA
ANTIGENICITÀ ED
IMMUNOGENICITÀ
EPLETS : EPITOPO
FUNZIONALE**

- GRAVIDANZE (rischio di allo-sensibilizzazione ↑ con il n. di gravidanze)¹
multipare vs maschi: DSA 30% vs 12% (p< 0.0001)²
- PRECEDENTI TRASFUSIONI (importanza della leucodeplezione³)
- PRECEDENTI TRAPIANTI

- TRAPIANTO ORGANO SOLIDO (rigetto iperacuto, acuto e cronico)
- MEDICINA TRASFUSIONALE (refrattarietà trasfusionale; TRALI)⁴⁻⁵
- **HSCT (GF, PGF ed attecchimento ritardato)**

Prevalenza DSA:

24% dei pazienti candidati ad allotrapianto⁶⁻¹²

¹ Triulzi D, Transfusion 2009. ² Ciurea SO, Blood 2011. ³ Seftel, MD, Blood 2004 ⁴ J. Stanworth, BJH, 2015. ⁵ P. Alvarez, *The Open Respiratory Medicine Journal*, 2015. ⁶ Ciurea S O. BBMT 2011. ⁷ Spelmann S, Blood 2010. ⁸ Cutler C Blood 2011. ⁹ Ruggeri A, haematologica 2013. ¹⁰ Brunstein CG BBMT 2011. ¹¹ Gladstone DE, BBMT 2013 ¹² Morin-Zorman S, Front Immunol 2016

ANTICORPI ANTI-HLA DONATORE SPECIFICI



Anticorpi anti-HLA e trapianto di CSE: impatto sul trapianto e protocolli di desensibilizzazione

DSA E RIGETTO ACUTO,
IPERACUTO E CRONICO NEI
TRAPIANTI D'ORGANO
SOLIDO

TEST DI
LINFOCITOTOSSICITA'
COMPLEMENTO
MEDIATA

1968

1969

Patel, Terasaki
Significance of the positive
cross-match test in kidney
transplantation
NEJM 1969

DSA E GRAFT FAILURE NEL TRAPIANTO DI CSE

Effect of HLA compatibility on engraftment of
bone marrow transplantation in patients with
leukemia or lymphoma
NEJM 1989

1989

The New England
Journal of Medicine

©Copyright, 1989, by the Massachusetts Medical Society

Volume 320

JANUARY 26, 1989

Number 4

EFFECT OF HLA COMPATIBILITY ON ENGRAFTMENT OF BONE MARROW TRANSPLANTS
IN PATIENTS WITH LEUKEMIA OR LYMPHOMA

CLAUDIO ANASETTI, M.D., DEBORAH AMOS, PATRICK G. BEATTY, M.D., PH.D.,
FREDERICK R. APPELBAUM, M.D., WILLIAM BENSINGER, M.D., C. DEAN BUCKNER, M.D., REGINALD CLIFT,
KRISTINE DONEY, M.D., PAUL J. MARTIN, M.D., ERIC MCKELLSON, BRENDA NISPEROS,
JOHN O'QUIGLEY, PH.D., ROBERT RAMBERG, JEAN E. SANDERS, M.D., PATRICIA STEWART, M.D.,
RAINER STORR, M.D., KEITH M. SULLIVAN, M.D., ROBERT P. WETHERSPOON, M.D.,
E. DONNALL THOMAS, M.D., AND JOHN A. HANSEN, M.D.

Abstract We analyzed the relevance of HLA compatibility to sustained marrow engraftment in 269 patients with hematologic neoplasms who underwent bone marrow transplantations. Each patient received marrow from a family member who shared one HLA haplotype with the patient but differed to a variable degree for the HLA-A, B, and D antigens of the haplotype not shared. These 269 patients were compared with 530 patients who received

(haplotypes similar, but not inherited from the same parents), in 11 of 121 donors (9 percent) incompatible for one HLA locus, in 18 of 86 (21 percent) incompatible for two loci, and in 1 of 19 (5 percent) incompatible for three loci ($P = 0.028$). In a multivariate binary logistic regression analysis, independent risk factors associated with graft failure were donor incompatibility for HLA-B and D (relative risk = 2.1, 95 percent confidence interval, 1.7 to 2.6).

In multivariate analysis, a positive crossmatch for anti-donor lymphocytotoxic antibody is associated with GF ($p=0,0038$)

Anasetti et al. 1989

	Donor	Nr. Pts	% Anti-HLA Ab+	% DSA+	MFI	Graft Outcome	(DSA +/DSA -)
Ciurea et al. 2009	Study HAPLO	24	<p>High Risk of Graft Failure in Patients with Anti-HLA Antibodies Undergoing Haploidentical Stem Cell Transplantation</p> <p>Stefan O. Ciurea¹, Marcos de Lima¹, Pedro Cano², Martin Korbiling¹, Sergio Ciurea¹</p>				
	Prospective						
Spellman et al. 2010	MMUD	115	<p>TRANSPLANTATION</p> <p>Brief report</p> <p>The Impact of Donor-Specific Anti-HLA Antibodies on Graft Survival in Matched Unrelated Donor Hematopoietic Stem Cell Transplantation</p>				
	Retrospective						
Ciurea et al. 2011	MUD - MMUD	592	<p>Donor-specific anti-HLA Abs and graft failure in matched unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation</p> <p>Stefan O. Ciurea,¹ Peter F. Thall,² Xuemei Wang,² Sa A. Wang,³ Ying Hu,³ Pedro Cano,⁴ Fleur Aung,⁴ Gabriela Rondon,¹ Jeffrey J. Mouldrem,¹ Martin Korbiling,¹ Elizabeth J. Shpall,¹ Marcos de Lima,¹ Richard E. Champlin,¹ and Marcelo Fernandez-Vina⁴</p>				
	Prospective						
Yoshihara et al. 2012	HAPLO		<p>Donor-specific anti-HLA Abs and graft failure in matched unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation</p> <p>Stefan O. Ciurea,¹ Peter F. Thall,² Xuemei Wang,² Sa A. Wang,³ Ying Hu,³ Pedro Cano,⁴ Fleur Aung,⁴ Gabriela Rondon,¹ Jeffrey J. Mouldrem,¹ Martin Korbiling,¹ Elizabeth J. Shpall,¹ Marcos de Lima,¹ Richard E. Champlin,¹ and Marcelo Fernandez-Vina⁴</p>				
	Prospective						
Ciurea et al. 2015	HAPLO		<p>Donor-specific anti-HLA Abs and graft failure in matched unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation</p> <p>Stefan O. Ciurea,¹ Peter F. Thall,² Xuemei Wang,² Sa A. Wang,³ Ying Hu,³ Pedro Cano,⁴ Fleur Aung,⁴ Gabriela Rondon,¹ Jeffrey J. Mouldrem,¹ Martin Korbiling,¹ Elizabeth J. Shpall,¹ Marcos de Lima,¹ Richard E. Champlin,¹ and Marcelo Fernandez-Vina⁴</p>				
	Prospective						

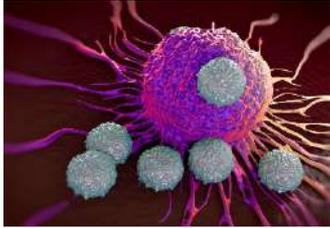
...considerando il rischio di PGF o GF...

L'IDENTIFICAZIONE DI DSA pre-TMO rappresenta una CONTROINDICAZIONE a procedere con lo stesso donatore...

E' necessario:

→ cercare altri donatori

→ pianificare una **STRATEGIA DI DESENSIBILIZZAZIONE**



GRAFT
REJECTION



High Risk of Graft Failure in Patients with Anti-HLA Antibodies Undergoing Haploidentical Stem Cell Transplantation

Stefan O. Ciurea¹, Marcos de Lima¹, Pedro Cano², Martin Korbling¹, Sergio Giralt¹, Elizabeth J. Shpall¹, Xuemei Wang³, Peter F. Thall³, Richard E. Champlin¹, and Marcelo Fernandez-Vina²

¹Division of Cancer Medicine, Department of Stem Cell Transplantation and Cellular Therapy, The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, TX

²HLA Laboratory, The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, TX

³Division of Quantitative Sciences, Department of Biostatistics, The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, TX

Analisi prospettica di 122 TMO aploidentici per ricerca DSA; valutazione retrospettiva test C1q su 22 riceventi. 22/122 pazienti (18%) DSA, 7/22 (32%) GF. Nove DSA+ C1q +, con MFI mediana 15279 (intervallo 1554-28615); 7 C1q negativi, con MFI mediano 2471 665-12254) (p=0,016). 5/9 C1q+ sono rimasti positivi al TMO, con GF; 4 diventati C1q – hanno attecchito (p=0,008). **Ruolo essenziale della capacità di attivare il complemento (C1q positività) e dei livelli di DSA (> 5000 MFI) nella patogenesi del GF.**

Research Article

Donor-Specific Anti-Human Leukocyte Antigen Antibodies Predict Prolonged Isolated Thrombocytopenia and Inferior Outcomes of Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Xiaosu Zhao,^{1,2} Xiangyu Zhao,^{1,2} Mingrui Huo,¹ Qiaozhen Fan,¹ Xuying Pei,¹ Yu Wang,^{1,2} Xiaohui Zhang,¹ Lanping Xu,¹ Xiaojun Huang,^{1,2,3} Kaiyan Liu,¹ and Yingjun Chang^{1,2}

¹Peking University People's Hospital and Peking University Institute of Hematology, Beijing Key Laboratory of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, No. 11 South Street of Xizhimen, Xicheng District, Beijing 100044, China

²Collaborative Innovation Center of Hematology, Peking University, Beijing, China

³Peking-Tsinghua Center for Life Sciences, Beijing 100871, China

«In vitro experiment performed showed that DSAs could induce apoptosis of CD34+ cells and endothelial progenitor cells (EPCs) in the allografts (unpublished data)»

Immunol Res. 2017



METODI		
Complement dependent microlymphocytotoxicity assay (CDC)	IgG and IgM anti-HLA	Detection of complement fixing antibodies
Solid phase immune- assays (Luminex)	<p><i>Solid-phase assays appear, nowadays, to be the preferred method for testing and monitoring DSAs, with complement function assessment and/or the cell-based FCXM completing the antibodies characterization.</i></p>	
<p style="text-align: right;"><i>Ciurea et al. BMT 2019</i></p>		

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

2018

Stefan O. Ciurea¹ · Kai Cao¹ · Marcelo Fernandez-Vina² · Piyanuch Kongtim³ · Monzr Al Malki⁴ · Ephraim Fuchs⁵ · Leo Luznik⁵ · Xiao-Jun Huang⁶ · Fabio Ciceri⁷ · Franco Locatelli⁸ · Franco Aversa⁹ · Luca Castagna¹⁰ · Andrea Bacigalupo¹¹ · Massimo Martelli¹² · Didier Blaise¹³ · Rupert Handgretinger¹⁴ · Denis-Claude Roy¹⁵ · Paul O'Donnell¹⁶ · Asad Bashey¹⁷ · Hillard M. Lazarus¹⁸ · Karen Ballen¹⁹ · Bipin N. Savani²⁰ · Mohamad Mohty²¹ · Arnon Nagler^{22,23}

Received: 23 October 2017 / Revised: 11 November 2017 / Accepted: 17 November 2017

© Macmillan Publishers Limited, part of Springer Nature 2018

- **Ricerca anticorpi anti-HLA** → entro **1 mese dal trapianto aploidentico/MM**, con metodica Luminex e/o test cell-based, parte del work-up di selezione del donatore
- Se **MFI >1.000**, eseguire **test C1q e/o test cell-based**
- Tutti i pazienti **con MFI > 1000** devono ricevere un **trattamento desensibilizzante se indisponibili donatori alternativi**, specialmente **con alti livelli di DSA (>5.000 MFI) e/o C1q positivo**, con monitoraggio anticorpale pre- e post-trattamento fino ad ottenimento della clearance anticorpale
- **Non viene indicato un protocollo definito**: diversi studi hanno riportato diverse **tipologie di schemi**, molti dei quali aneddotici e su **piccolo gruppi di pazienti**

OPZIONI TRATTAMENTO	TARGET	MECCANISMO D'AZIONE
<ul style="list-style-type: none"> • PLASMAFERESI • IMMUNOADSORBIMENTO 	ANTICORPI PREFORMATI	<u>RIMOZIONE MECCANICA DEGLI ANTICORPI RESPONSABILI DEL RIGETTO</u> <ul style="list-style-type: none"> • Plasma- Exchange: Rimozione Completa del plasma • Plasma- Trattamento: Rimozione Selettiva degli anticorpi con riduzione dell'attivazione del complemento
<ul style="list-style-type: none"> • RITUXIMAB • BORTEZOMIB 	<ul style="list-style-type: none"> • LINFOCITI B CD 20+ • PLASMACELE 	<u>INIBIZIONE DELLA PRODUZIONE ANTICORPALE</u> AZIONE DEPLETIVA CON CITOTOSSICITÀ COMPLEMENTO MEDIATA E CELLULO MEDIATA, RIDUZIONE DELL'ATTIVAZIONE DEI LINFOCITI T
<ul style="list-style-type: none"> • CONCENTRATI PIASTRINICI • BUFFY COAT IRRADIATI DEL DONATORE 	ANTICORPI PREFORMATI	<u>NEUTRALIZZAZIONE ANTICORPALE</u> <ul style="list-style-type: none"> • ADSORBIMENTO DA PARTE DEGLI ANTIGENI DI CLASSE I (C. PIASTRINICI) • ADSORBIMENTO DA PARTE DEGLI ANTIGENI DI CLASSE I E II (BUFFY COAT)
<ul style="list-style-type: none"> • IGEV 	MULTIPLI	<ul style="list-style-type: none"> • INTERAZIONE CON I RECETTORI FC SULLE CELLULE FAGOCITARIE E PRESENTANTI L'ANTIGENE ED INDUZIONE DELL'APOPTOSI DI LINFOCITI B E PLASMACELE, INDUZIONE DELLO SVILUPPO DI LINFOCITI T REGOLATORI. ANTICORPI ANTI-IDIOTIPICI • LIMITE AL REBOUND ANTICORPALE
INIBITORI DEL COMPLEMENTO <ul style="list-style-type: none"> • ANTI-C5A: ECULIZUMAB 	COMPLEMENTO	<u>INIBIZIONE DELLA CASCATA DEL COMPLEMENTO</u>

GRAFT FAILURE



Anticorpi anti-HLA e trapianto di CSE: impatto sul trapianto e protocolli di desensibilizzazione

REFERENCE	DONOR TYPE (Nr. of cases)	ANTI-HLA TEST	DESENSITIZATION	DSA POST-DT	OUTCOME
Barge et al. 1989	HAPLO (1)	CDC	PP (2 cycles)	NA	GF
Maruta et al. 1991	MRD (1)	AHG-CDC	CyA Methylprednisolone 1 week PP DLI	Negative XM	Engraftment
Braun et al. 2000	HAPLO (1)	FCXM	Staphylococcal protein IA	Negative XM	Delayed engraftment
Ottinger et al. 2002	MRD (2)	DTT-CDC	PP dedicated PLTs transfusion	1 pt -> negative XM 1 patient positive XM	Engraftment GF
Pollack et al. 2004	MRD (1)	FCXM	PLTs transfusion PP IVIG	Antibodies disappearance at 86 days after HSCT	Engraftment after II HSCT
Norimatsu et al. 2005	MRD (1)	AHG-LCT	Rituximab (weekly- 4 administrations) dedicated PLTs transfusions (40 units)	Negative AHG-LCT	Engraftment
Ciurea et al. 2009	HAPLO (4)	Luminex MFI > 500	2 weekly doses Rituximab (375 mg/mq) PP (2 cycles)	1 negative 1 low titer 2 high titer	DSA negative and low titer engraftment 2 pt with high titer GF
Yoshihara et al. 2012	HAPLO (5)	Luminex MFI > 500	PP + Rituximab (2) PLTs Transfusions (2) Bortezomib +dexamethasone (1)	Reduction (2) Reduction (2) Moderate Reduction (1)	All engrafted
Ciurea et al. 2015	HAPLO (12)	Luminex MFI >500	3 PP + Rituximab (1 dose 375 mg/mq) + IVIG 1 g/Kg (5) PP+ Rituximab (1 dose 375 mg/mq) + IVIG 1 g/Kg + donor's buffy coat infusion (7)	All Pts cleared DSAs after HSCT 5 Pts were C1q positive after treatment	Pts C1q positive after treatment -> GF Pts C1q negative after treatment engrafted
Leffell et al. 2015	HAPLO (13) MMUD (2)	Luminex MFI>1000	PP + IVIG 100 mg/Kg	Mean DSAs Reduction 64.4% 1 pt did not reduce DSAs	All Pts engrafted

REGULAR ARTICLE

blood advances

Treatment of allosensitized patients receiving allogeneic transplantation

Stefan O. Ciurea,^{1,2,*} Monzur M. Al Malki,^{3,*} Piyanchu Korgtim,² Jun Zou,⁴ Fleur M. Aung,⁴ Gabriela Rondon,¹ Julianne Chen,¹ Michiko Taniguchi,⁵ Salman Otoukesh,³ Auayporn Nademane,³ Stephen J. Forman,³ Richard Champlin,¹ Ketevan Gendekhadze,^{5,*} and Kai Cao^{6,7}

¹Department of Stem Cell Transplantation and Cellular Therapy, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX; ²Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapy Program, Division of Hematology-Oncology, The University of California Irvine, Irvine, CA; ³Department of Hematology and Hematopoietic Cell Transplantation, City of Hope, Duarte, CA; ⁴Department of Pathology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX; and ⁵HLA Laboratory, City of Hope, Duarte, CA

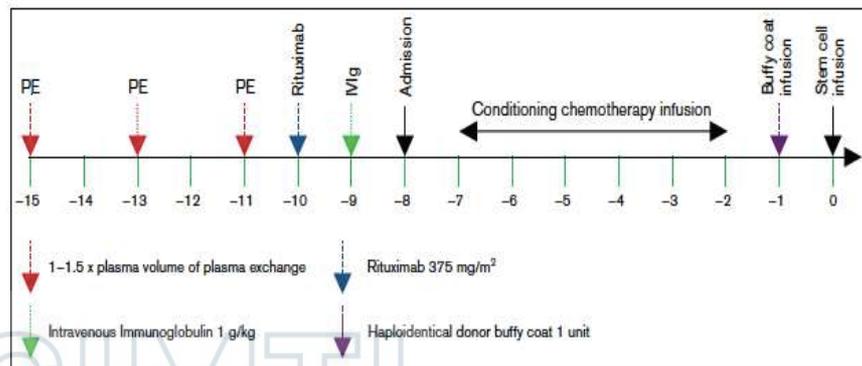
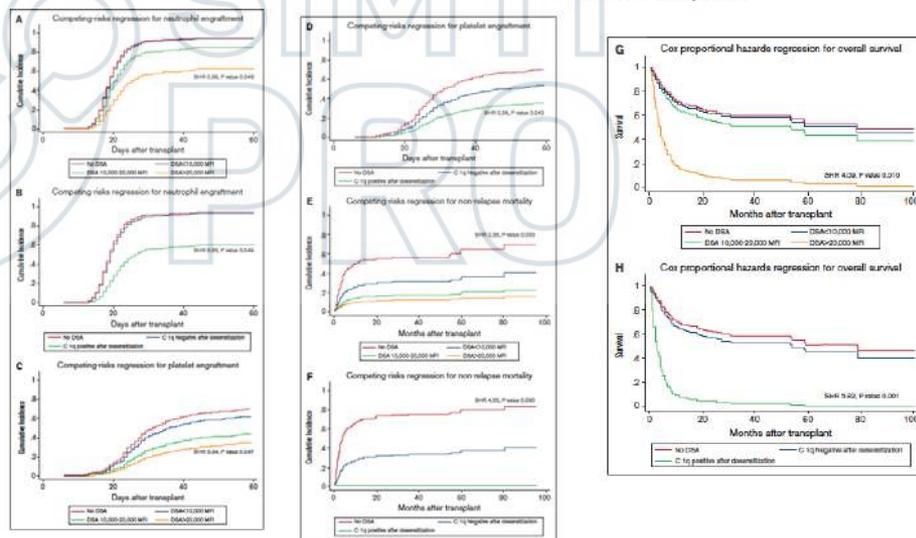


Figure 1. Desensitization protocol.

37 pazienti, età media di 51 anni

DESENSIBILIZZAZIONE: plasmaferesi (PE), rituximab, IGEV, (IVIg), buffy coat irradiato del donatore.

- Pz con DSA > 20.000 MFI e C1q positivo persistente dopo desensibilizzazione minor probabilità di attecchimento, aumentata mortalità e ridotta sopravvivenza OS
- DSA iniziale < 20.000 MFI e C1q - dopo trattamento paragonabili ai controlli.



In conclusion, treatment with **PE, rituximab, IVIg, and donor buffy coat** is effective in promoting engraftment in patients with **DSAs ≤ 20.000 MFI**

Blood Adv 2021

Biol Blood Marrow Transplant 25 (2019) 1395–1406



ELSEVIER

Biology of Blood and Marrow Transplantation

journal homepage: www.bbmt.org



Haploidentical

Donor-Specific Anti-HLA Antibodies in Haploidentical Stem Cell Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide: Risk of Graft Failure, Poor Graft Function, and Impact on Outcomes

Stefania Bramanti^{1,*}, Valeria Calafiore^{1,*}, Elena Longhi², Jacopo Mariotti¹, Loretta Crespiatico², Barbara Sarina¹, Chiara De Philippis¹, Angela Nocco², Armando Santoro¹, Luca Castagna¹

¹ Bone Marrow Unit, Humanitas Cancer Center, Rozzano, Milan, Italy

² Laboratory of Transplant Immunology, IRCCS Ca' Granda Foundation Maggiore Policlinico Hospital Milan, Italy

Article history:

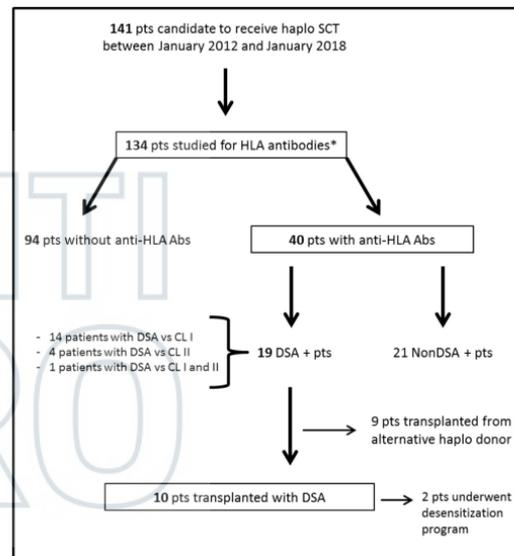
Received 23 December 2018
Accepted 18 February 2019

Key Words:

Haploidentical stem cell transplantation
Post-transplantation cyclophosphamide
Donor-specific anti-HLA antibodies
Graft failure
Poor graft function

A B S T R A C T

The presence of donor-specific anti-HLA antibodies (DSA) is associated with a 10-fold increased risk of graft failure in haploidentical stem cell transplantation (haplo-SCT). Consensus guidelines from the European Society for Blood and Marrow Transplantation set a mean fluorescence intensity (MFI) > 1000 as a cutoff for DSA positivity. In the absence of an alternative donor, it is recommended that patients undergo desensitization therapy, especially with high DSA levels (>5000 MFI). The aim of this study was to analyze the impact of DSA on risk of graft failure and poor graft function, as well as on major outcomes in a consecutive cohort of patients who were systematically screened for DSA before haplo-SCT. A total of 141 consecutive patients were candidates for unmanipulated haplo-SCT with post-transplantation cyclophosphamide (PT-Cy) at our center between January 2012 and January 2018, and 135 were analyzed for the presence of HLA antibodies. Of these 134 patients underwent haplo-SCT. HLA antibodies were detected in 40 patients, including 19 with DSA and 21 without DSA. Ten of the 19 patients with DSA underwent transplantation using that donor, whereas 2 underwent a desensitization program before transplantation. Only 2 patients experienced primary graft failure (1.4%), both of whom were without DSA. Twenty patients developed a poor graft function (15%). The 3-year overall survival (OS), 3-year progression-free survival (PFS), and 1-year nonrelapse mortality (NRM) were analyzed according to the presence or absence of DSA. No statistically significant difference was found. No impact of the presence of DSA on the risk of developing graft failure and poor graft function was revealed. Major outcomes of transplantation were analyzed separately in patients with poor graft function and those with good graft function. The 3-year OS, 3-year PFS, and 1-year NRM in good graft function and poor graft function populations were 62% versus 20% ($P < .0001$), 53% versus 20% ($P < .0001$), and 12% versus 40% ($P = .009$), respectively. The presence of low-level DSA in the absence of desensitization did not correlate with the risk of developing graft failure and poor graft function. Patients who experienced poor graft function



The presence of low-level DSA in the absence of desensitization did not correlate with the risk of developing graft failure and poor graft function.



CORRESPONDENCE

Anti-HLA donor-specific antibodies in allogeneic stem cell transplantation: management and desensitization protocol

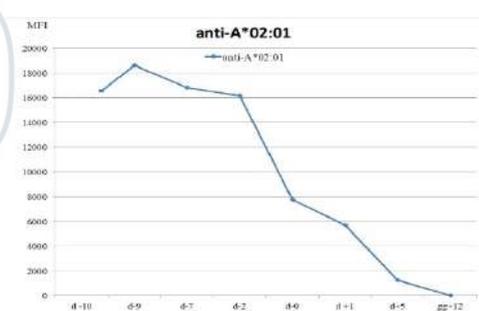
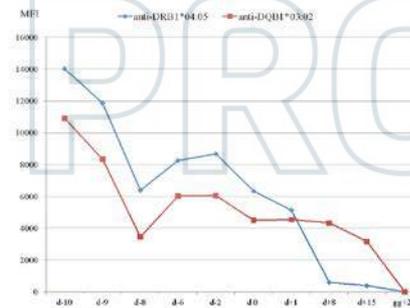
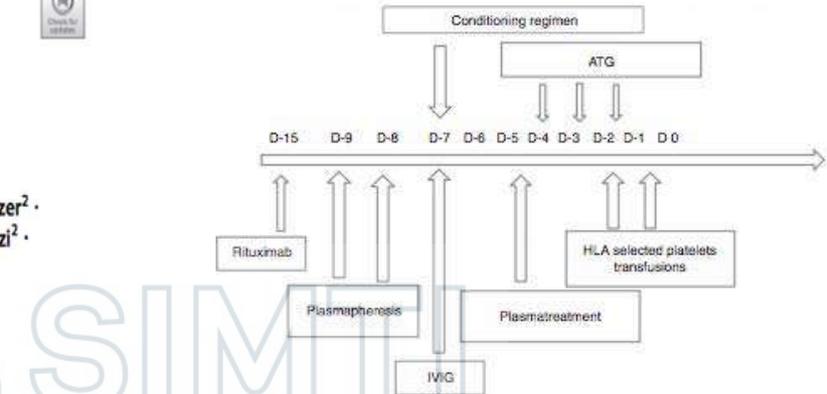
Ursula La Rocca¹ · Maria Paola Perrone² · Alfonso Piciocchi³ · Paola Cinti² · Walter Barberi¹ · Maria Gozzer² · Mahnaz Shafii Baftii² · Giovanni Fernando Torelli¹ · Luisa Quattrocchi¹ · Paola Gesuiti² · Roberto Lattanzi² · Claudio Cavallari² · Roberto Ricci¹ · Luca Laurenti² · Robin Foà¹ · Gabriella Girelli² · Anna Paola Iori¹

Received: 4 September 2018 / Revised: 5 December 2018 / Accepted: 2 February 2019
 © Springer Nature Limited 2019

65 pazienti candidati a TCSE
 Anti-HLA Ab: **20 pz (30%)**
 DSA: **4 pz (6.15%)** → 2/4 pz: selezione D alternativo
 2/4 pz: DESENSIBILIZZAZIONE

IMMUNIZZAZIONE ANTI-HLA IN BASE A SESSO ED EVENTI IMMUNIZZANTI

FEMMINE	
	p
GRAVIDANZE/ABORTI (%)	1.000
TRASFUSIONI (%)	0.895
MASCHI	
TRASFUSIONI (%)	0.918



IMMUNIZZAZIONE ANTI-HLA IN BASE ALLE TRASFUSIONI

		NO	SI	p
TOTALE (%)		6 (9.2)	59 (90.8)	1.000
Anti-HLA Ab (%)	NEG	4 (66.7)	41 (69.5)	
	POS	2 (33.3)	18 (30.5)	



Associazione Italiana di Immunogenetica
e Biologia dei trapianti



Strategie diagnostiche e di desensibilizzazione impiegate

STUDIO GITMO

Anticorpi anti-HLA donatore-specifici (DSAs) nei pazienti candidati a trapianto allogenico mismatched

Italiano, Osservazionale, Retrospectivo, Multicentrico, Spontaneo, Non-interventistico, Non-farmacologico

SIMTI PRO

Coordinato da
UOC Ematologia, Università Sapienza, Roma, Policlinico Umberto I, CIC 232



AIBT

Associazione Italiana di Immunogenetica e Biologia dei trapianti

RACCOMANDAZIONI AIBT PER LA VALUTAZIONE DELLA ISTOCOMPATIBILITA' NEL TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE

(Versione 1.0 del 2 Dicembre 2021)

Andreani, Marco
Crocchiolo, Roberto
Falco, Michela
Fusco, Caterina
Garbarino, Lucia
Papola, Franco
Rombolà, Gianni
Vecchiato, Cinzia

4.1 Ricerca anticorpi anti-HLA donatore specifici

Nel ricevente di CSE non può essere esclusa la presenza di anticorpi anti-HLA nel paziente, in particolare quelli specificamente diretti nei confronti del donatore (DSA), a causa di immunizzazioni pregresse. In presenza di mismatch nella coppia donatore-ricevente si deve pertanto eseguire (*must*) lo screening degli anticorpi anti-HLA, in particolare nel trapianto aploidentico caratterizzato dalla presenza di numerosi mismatch tra donatore e ricevente per la presenza di un intero alotipo HLA non condiviso.

Un recente studio multicentrico indica che, in una analisi multivariata, fattori indipendenti di rischio di formazione di anticorpi nel ricevente in attesa trapianto di CSE siano, oltre che il numero delle gravidanze e delle trasfusioni, anche il sesso femminile e la patologia di base (sindrome mielodisplastica) (*Huo MR et al, Hum Imm 2018*). È pertanto rilevante eseguire nel caso di trapianto aploidentico la ricerca di anticorpi anti-HLA nel ricevente, per permettere al clinico una scelta tra i possibili donatori aploidentici e ripetere la ricerca al momento del work up per una definizione del rischio clinico e l'eventuale desensibilizzazione. La ricerca deve essere estesa ad anticorpi diretti contro tutte le specificità HLA di I e II classe.

La tecnica di riferimento per la ricerca degli anticorpi è la Beads Based Immunoassay (Luminex) che permette di identificare le singole specificità HLA e l'ampiezza o spettro di immunizzazione (PRA), eventualmente integrata con altre tecniche (CDC, C1q/C3d, CDC-XM, FCXM). La ricerca degli anticorpi anti-HLA dovrebbe essere effettuata anche in altre tipologie di trapianto da donatore non HLA identico (CSE da cordone ombelicale, Mis-Matched Unrelated Donor - M-MUD) (*Dehn J et al, Blood 2019*) ed è preferibile eseguirla nelle fasi iniziali della ricerca del donatore, in virtù dell'opportunità, laddove possibile, di cambiare il donatore in caso di presenza di DSA; inoltre, se nel ricevente fossero presenti anticorpi diretti contro epitopi espressi da loci che non sono stati tipizzati nel donatore (per es. DQA1, DPA1), sarebbe indicata la tipizzazione di questi loci per discriminare tra DSA o non DSA (vedi allegato A).

Donor-specific anti-HLA antibodies and ...recipient-specific anti-HLA antibodies? The conundrum on pregnancy in transplantation

To the Editor:

The presence of Donor-Specific anti-HLA Antibodies (DSA) in recipients has been associated with increasing risk of graft failure in hema-

Although the effects of passive transfer of RSAs to recipient with the graft are yet unknown, it is conceivably possible that damage to recipient's tissues of major organs can occur before these antibodies are eventually absorbed.

While the potential effects of RSAs remain unclear, presumably these antibodies can bind to recipient tissue antigens and might cause end organ damage which may impact the development of GVHD and increase treatment-related mortality post-transplant.

In addition to measuring DSAs in the recipient's serum, antibodies against recipient HLA antigens (RSAs) should probably be tested in adult female donors considered for haploidentical transplantation as part of the routine pre-transplant work-up.

- ✓ L'identificazione di **DSA** pre-trapianto è associata ad un elevato rischio di **GF** in pazienti candidati a trapianto da donatore aploidentico/MM -> importanza di un **corretto e tempestivo screening pre-trapianto** per poter intervenire in casi di urgenza trapiantologica ed indisponibilità di donatori alternativi (time point ottimale: avvio della ricerca MUD).
- ✓ Considerare la possibilità di screening anche in caso di trapianto HLA identico, per migliore gestione trasfusionale piastrinica post-TMO.
- ✓ Necessari ulteriori studi per valutare impatto dei DSA rispetto ai diversi loci HLA e comprendere le caratteristiche che influenzano **immunogenicità ed antigenicità**. **L'identificazione della specificità dell'epitopo** potrebbe rappresentare uno strumento importante nei pazienti con immunizzazione complessa.

- ✓ Necessità di **studi prospettici multicentrici**, volti a un miglior inquadramento delle risposte ai quesiti ancora aperti, in quali l'armonizzazione delle strategie diagnostiche (**il cut-off per la significatività anticorpale**) e la **miglior strategia desensibilizzante in relazione ai valori di MFI**.
- ✓ Una migliore definizione patogenetica (studi in vitro), in relazione alle **specificità anticorpali ed all'espressione e densità cellulare antigene-specifica**, tenendo conto delle evidenze ottenute nel contesto del trapianto d'organo solido, potrebbe consentire **la definizione di nuovi, specifici target terapeutici per la desensibilizzazione anticorpale**.
- ✓ La disponibilità di uno **schema di desensibilizzazione sicuro ed efficace** rappresenta, infatti, **una soluzione essenziale** laddove l'urgenza trapiantologica e le caratteristiche immunogenetiche della coppia donatore/ricevente prevalgano sulla possibilità di selezionare un donatore alternativo. E' dunque **necessaria una forte collaborazione tra medici trapiantologi, trasfusionisti e immunogenetisti**.



Grazie!