



XXVI Congresso Nazionale

AIST
Associazione Italiana
di Immunogenetica
e Biologia dei Trapianti

IL LABORATORIO DI ISTOCOMPATIBILITÀ A SUPPORTO DEL TRAPIANTO DI CSE: L'ESIGENZA DELLE LINEE GUIDA NAZIONALI

- *Franco Papola (L'Aquila)*



Centro Regionale di Immunoematologia e Tipizzazione Tissutale,
ASL 1 – Avezzano, Sulmona, L'Aquila

Pavia, 3-5 ottobre 2019
Università degli Studi di Pavia

Risposta del CNEC#

alla nostra proposta di linee guida CSE

* Gent.ma Dott.ssa Miotti,

*

si comunica che il CNEC ha giudicato la proposta di LG in oggetto **NON eleggibile** per la pubblicazione in quanto le finalità della stessa:

*

* “.....indicare dei “requisiti minimi” per le prestazioni dei laboratori di Istocompatibilità nell’ambito del trapianto di CSE, basati sulle evidenze più recenti.”

*

* esulano dagli ambiti dell’SNLG. La definizione di requisiti minimi, infatti, non richiede lo sviluppo di una linea guida ma è subordinata alla normativa nazionale e regionale sull’accreditamento e può essere oggetto di un *position statement*, che viene elaborato con una metodologia diversa dalle linee guida.

*

* Restiamo a disposizione per eventuali future collaborazioni.

* Cordiali saluti.

*

* Il Direttore del CNEC

*

Centro Nazionale per l’Eccellenza Clinica la Qualità e la Sicurezza delle cure (CNEC)

Finalità del CNEC#

- * Abbiamo lavorato con l'obiettivo di avere un sistema rigoroso e coerente – aggiunge il direttore del CNEC **Primiano Iannone** – in modo che il Sistema Nazionale Linee Guida sia **lo strumento cardine per ottenere quell'allineamento di efficacia clinica, appropriatezza professionale e organizzativa**, equità, sicurezza e umanizzazione delle cure che può garantire la sostenibilità del nostro Servizio Sanitario Nazionale e la sua tenuta rispetto alle formidabili sfide che lo attendono nel prossimo futuro”.

*

Le linee guida di pratica clinica sono uno strumento di supporto decisionale finalizzato a consentire che, fra opzioni alternative, sia adottata quella che offre un **migliore bilancio fra benefici ed effetti indesiderati, tenendo conto della esplicita e sistematica valutazione delle prove disponibili, commisurandola alle circostanze peculiari** del caso concreto e condividendola, laddove possibile, con il paziente o i caregivers.

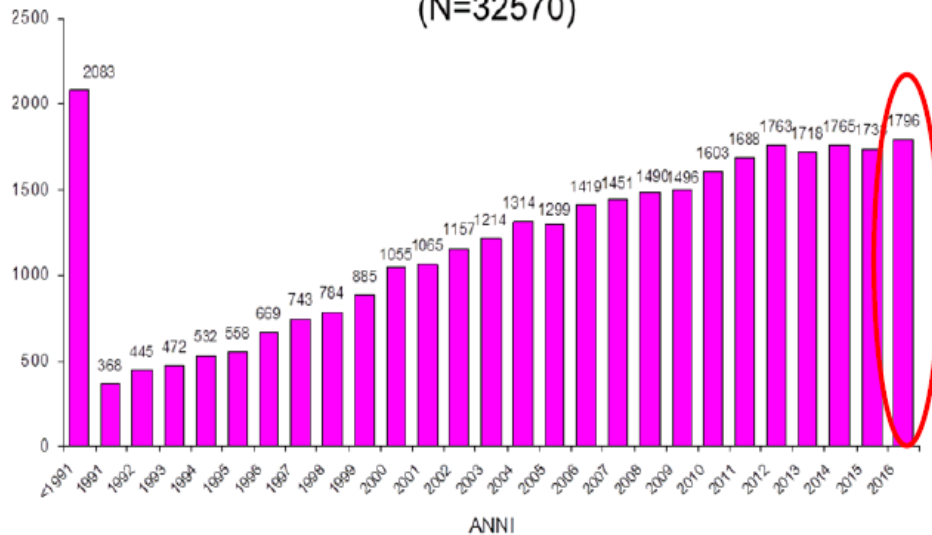
Istocompatibilità per trapianto di CSE

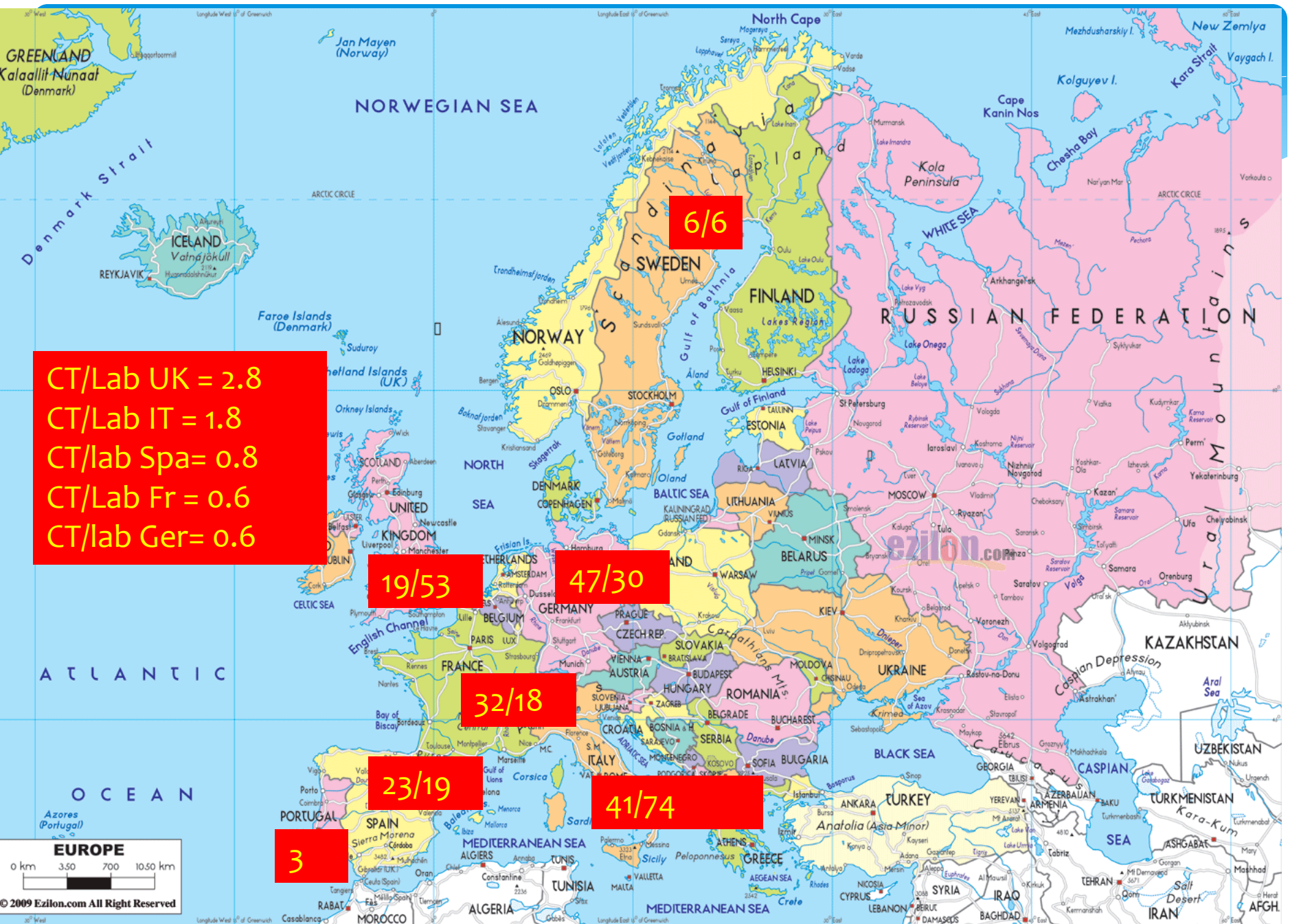
Numero Laboratori 41

Numero centri Trapianto 74

GITMO Trapianto Allogeneico

Allotrapianti registrati
(N=32570)





Raccomandazioni BSHI Grado 1A

1=recommend; A =high

- * EFI/(ASHI) Standard
 - * High-resolution HLA
 - * Pat/rel_don typed for HLA- A,B,C,DRB1,DQB1 (+/-DPB1)
 - * Second sample confirmation
 - * HLA alloantibodies testing if HLA-mismatched donor
-
- * Individuals actively involved in the provision of a donor selection service should undertake CPD (ECM), and the service should be directed by a RCPATH (Royal Pathology College) Fellow and Consultant in H&I

Raccomandazioni BSHI Grado 1-2 A-B-C

1= recommend; 2=suggest; A= high; B= moderate; C=Low

- * HLA-DRB3, -DRB4, -DRB5 typing should be performed (2A)
- * For unrelated donor selection, HLA-DPB1 typing should be performed (2C)
- * For mismatched related and unrelated donor selection, HVG mismatches are favoured over bidirectional and GVH mismatches (2C)
- * UCB units should be HLA typed to high-resolution HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 (1B)
- * HLA alloantibody testing should be performed in cases of failed engraftment if the donor is HLA mismatched (1B)
- * Homozygosity and novel HLA alleles identified within DNA extracted from patients with a high frequency of circulating tumour cells should be confirmed by family studies or using DNA extracted from nondiseased cells (2A)

EFI standard vers.7.0

E5.3	Haematopoietic Stem Cell Transplantation
E5.3.1	Typing and Antibody screening
E5.3.1.1	There must be a documented transplant agreement with each transplant program the laboratory serves, which must detail the service provided including:
E5.3.1.1.1	Patient
E5.3.1.1.2	Donor
E5.3.1.1.3	Loci typed (e.g HLA, KIR etc.)
E5.3.1.1.4	Level of resolution
E5.3.1.1.5	Which party takes responsibility of the histocompatibility component of the transplant
E5.3.1.1.6	The transplant agreement must be signed by all parties
E5.3.2	Histocompatibility testing for related transplants
E5.3.2.1	HLA-A, B or DR typing must be carried out on available members of the immediate family
E5.3.2.2	Must include adequate testing:
E5.3.2.2.1	To definitively establish HLA genotype identity (F1.3.2 applies), or

EFI standard vers.7.0

E5.3.2.2.2	To type at high resolution for the relevant loci defined in the transplant protocol, if only phenotype identity has been established, or
E5.3.2.2.3	To include high resolution typing for recipient and potential intra-familial donors who are not HLA identical siblings
E5.3.2.3	HLA-A, B and DR typing as a minimum requirement must be repeated on both the recipient and the potential donor prior to transplantation using a new typing sample from each, so that each individual's typing is confirmed
E5.3.3	HLA typing for Donors (related cord blood unit)
E5.3.3.1	The cord blood unit must be typed using DNA methods for HLA-A, B and DRB1 at a minimum of low resolution (e.g. A*02, B*44, DRB1*11)
E5.3.3.2	Extended typing must be included if required by the transplant protocol (standards E5.3.2 also apply)
E5.3.3.3	Prior to transplantation, a verification typing:
E5.3.3.3.1	Must be performed for HLA-A, B and DRB1 at a minimum of low resolution
E5.3.3.3.2	Must be performed on a segment of the tubing integrally attached to the unit, if available, or otherwise, on a satellite vial
E5.3.3.4	If verification typing was not performed on a segment of the tubing integrally attached, the laboratory must recommend that an additional typing is performed on the content of the thawed unit
E5.3.4	Histocompatibility Testing for Unrelated Transplants

EFI standard vers.7.0

E5.3.4.1	Volunteer Bone Marrow Donor Registries
E5.3.4.1.1	Typing of the donors must be performed
E5.3.4.1.1.1	By serology or
E5.3.4.1.1.2	By DNA methods at a minimum of low resolution (e.g. A2 or A*02, DR11 or DRB1*11)
E5.3.4.2	Typing of Units for Cord Blood Banks
E5.3.4.2.1	Typing must be performed using DNA methods for HLA-A, B and DRB1, at a minimum of low resolution (e.g. A*02, B*44, DRB1*11)
E5.3.4.2.2	Typing of additional loci or high resolution typing must be included if required by the policy of the registry, or if requested
E5.3.4.2.3	The identity of the Cord Blood Unit must be verified by HLA typing on a separate sample to demonstrate concordance of results
E5.3.4.2.4	Additional typing may be performed using any stored DNA sample, provided that the identity of the unit has previously been verified
E5.3.4.2.5	The verification of identity and the source of the sample tested must be reported back to the registry

EFI standard vers.7.0

E5.3.4.3	Histocompatibility Testing for Transplants from Unrelated Donors
E5.3.4.3.1	HLA typing for recipient and unrelated donors must:
E5.3.4.3.1.1	Be performed by DNA based methods
E5.3.4.3.1.2	Include as a minimum requirement:
E5.3.4.3.1.2.1	HLA-A/B/C and DRB1 typing at high resolution
E5.3.4.3.1.3	Include additional loci if required by the transplant protocol
E5.3.4.3.1.4	Include higher resolution levels if required by the transplant protocol
E5.3.4.3.1.5	Be performed by a laboratory having a written agreement with the transplant centre
E5.3.4.3.2	Prior to transplantation using an unrelated donor, HLA typing of the recipient and donor must be repeated for verification:
E5.3.4.3.2.1	By the laboratory having a written agreement with the transplant centre

EFI standard vers.7.0

E5.3.4.3.2.2	Using a different typing sample
E5.3.4.3.2.3	For HLA-A, -B, and –DRB1, as a minimal requirement
E5.3.4.3.3	For unrelated donors HLA-A,-B,-DRB1 concordant results are required on two separate samples. Registry typing is acceptable as one of the two required results
E5.3.4.4	Unrelated Cord Blood Unit Typing for Donor Selection
E5.3.4.4.1	Verification typing must be performed
E5.3.4.4.1.1	Including as a minimum requirement
E5.3.4.4.1.1.1	HLA-A and -B at low resolution, and
E5.3.4.4.1.1.2	HLA-DRB1 at high resolution
E5.3.4.4.1.1.3	Extended typing if required by the transplant protocol
E5.3.4.5	Unrelated Cord Blood Unit Typing Prior to Transplantation
E5.3.4.5.1	Prior to the conditioning regimen of the recipient, a verification typing must be performed:
E5.3.4.5.1.1	At a minimum level of low resolution for HLA-A, -B, and -DRB1
E5.3.4.5.1.2	Upon reception of the shipped unit
E5.3.4.5.1.3	On a segment of the tubing integrally attached to the unit, if available; otherwise a satellite vial shipped with the unit may be used
E5.3.4.5.2	If no segment is available, this step can be performed after transplantation and must be initiated as soon as possible after thawing the unit

EFI standard vers.7.0

E5.3.5	Crossmatching
E5.3.5.1	Crossmatching must be performed
E5.3.5.1.1	Prior to related and unrelated transplantation if required by the local transplant protocol
E5.3.5.1.2	According to standards E4.2.5 (Crossmatching)
E5.3.6	MICA allelic resolution must be performed if it is requested by the transplant protocol
E5.3.7	Investigation of MICA antibodies
E5.3.7.1	For bead array techniques, standards from section E2.8 (Bead Array) also apply

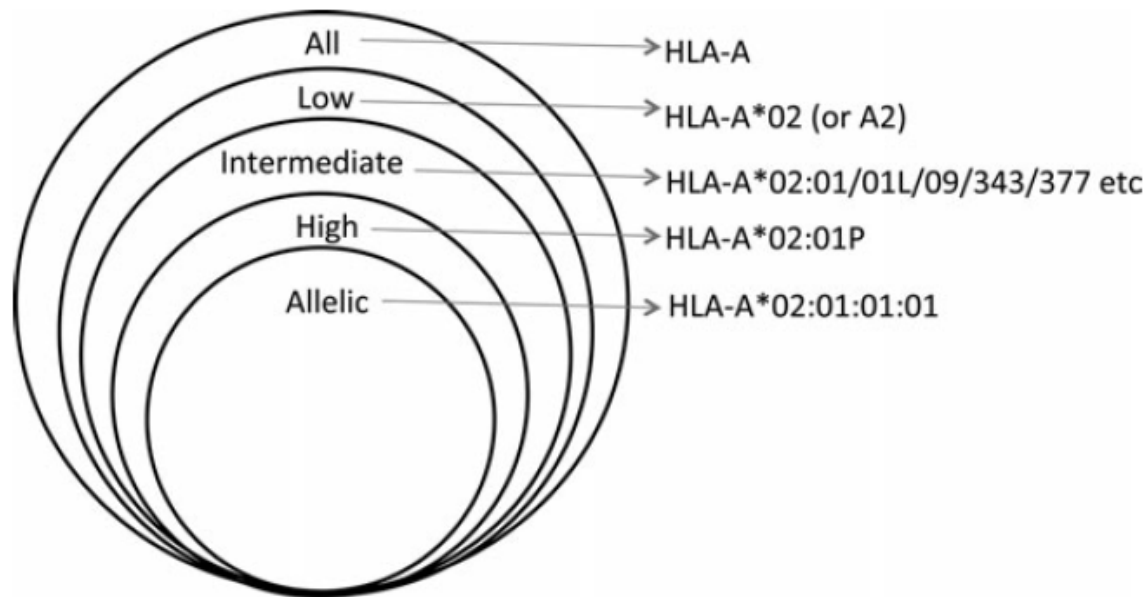


Figure 1. Diagram representing the interaction with between different levels of HLA typing resolution and their nomenclature. Modified from Nunes *et al.* (2011).

Recommendations

- 1 HLA typing definitions as described by Nunes *et al.* (2011) and here should be used (Grade 1A).
- 2 HLA typing results should use official WHO HLA Nomenclature (Grade 1A).

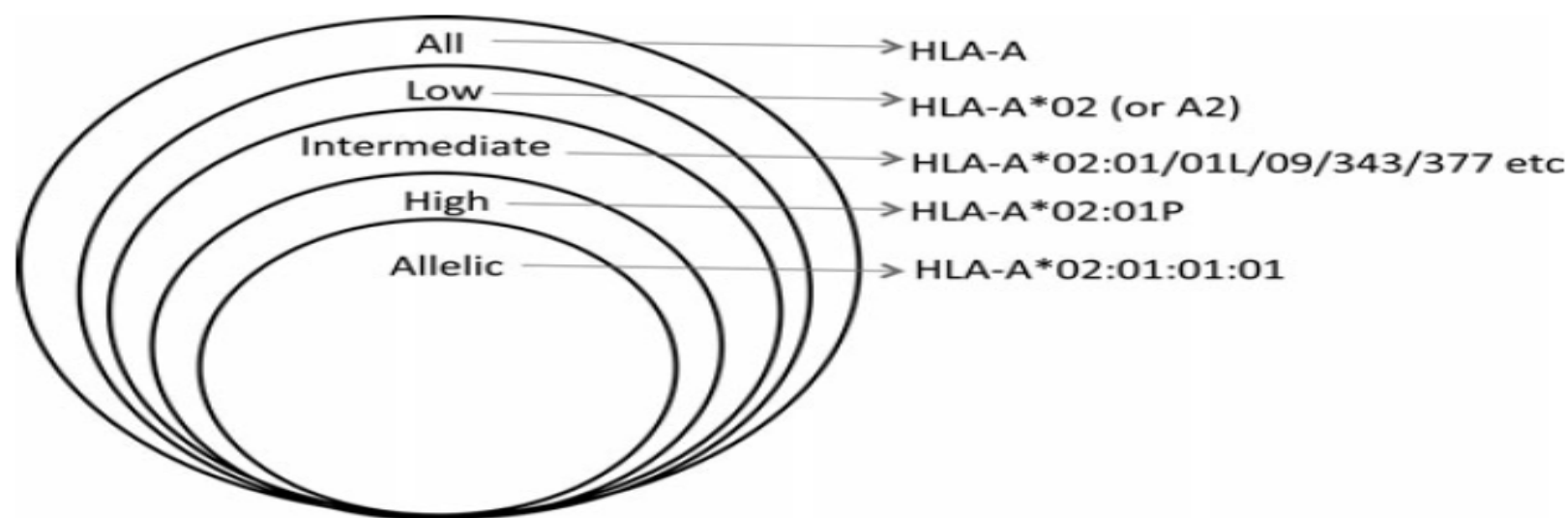


Figure 1. Diagram representing the interaction with between different levels of HLA typing resolution and their nomenclature. Modified from Nunes *et al.* (2011).

Definizione della tipizzazione HLA: metodi

- * SSP **bassa**
- * SSP **alta ≈?**
- * SSO **bassa**
- * SSO **intermedia**
- * Real Time **bassa**
- * SBT **alta / con supporto**
- * NGS **allelica/alta**
- * **Verifica null, Q,L, limiti dei metodi**

Pat/rel_don typed for HLA

- * Paziente: A,B,C,DRB1,DQB1 alta risoluzione all'atto del primo studio familiare: 25% comp., 20% senza genitori/figli (genoidentità), avvio ricerca, aploidentità ecc. DPB1?
- * Familiari: bassa risoluzione tutti i loci nel primo studio familiare (genitori? Figli?)
- * Condivisione con CT o condivisione nazionale (GITMO)

Second sample confirmation

- * A seconda della tipologia del trapianto, da concordare con i clinici:
- * HLA-A low, B high, C high, DRB1, DQB1, DPB1 al donatore per aploidentici se ricevente già fatto
- * Stessi loci a bassa per ricevente ed alta per donatore identico senza genitori

Gruppo di lavoro LG - AIBT

* TIPIZZAZIONE HLA

* Paziente:

* Tipizzazione genomica HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1, e -DPB1 ad alta risoluzione
* (Facoltativo DRB3/4/5, DQA1, DPA1)

* **N.B. Se gli individui fossero già stati analizzati (per una prima tipizzazione HLA) da un altro laboratorio accreditato EFI, è necessario disporre del referto della tipizzazione precedente.**

* CORRELATI

* Prima tipizzazione dei familiari
* HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 a bassa risoluzione nei familiari disponibili

* Donatore HLA identico

* **Test di conferma** su un secondo prelievo per paziente e donatore **genotipicamente** identici (CON studio della segregazione familiare)
* HLA-A, -B, -DRB1 a bassa risoluzione sia per paziente e donatore

* **Test di conferma** su un secondo prelievo per paziente e donatore **fenotipicamente** identici
* (SENZA studio della segregazione familiare)
* HLA-A, -C, -B, -DRB1 e DQB1 alta risoluzione per il donatore
* HLA-A, -B, -DRB1 a bassa risoluzione per il paziente

* Donatore HLA aploidentico

* **Test di conferma** su un secondo prelievo per paziente e donatore **aploidentico**
* (CON studio della segregazione familiare)
* HLA-A, -B, -DRB1 a bassa risoluzione sia per paziente e donatore (*tipizzazione HLA-B e -C ad alta risoluzione per valutazione dell'alloreattività*)

* **Test di conferma** su un secondo prelievo per paziente e donatore aploidentico
* (SENZA studio della segregazione familiare)
* HLA-A, -C, -B, -DRB1, -DQB1 e DPB1 ad alta risoluzione per il donatore
* HLA-A, -B, -DRB1 a bassa risoluzione per il paziente

HLA alloantibodies testing if HLA-mismatched donor

- * Quale analisi? Con che metodo?
- * Presenza/assenza di anticorpi anti HLA (must)
- * Valutazione degli anticorpi DSA e valutazione della 'forza' (MFI ?, diluizione, altro?), valutazione della citotossicità ecc.
- * Soglia di positività per eventuale desensibilizzazione (GITMO, SIDEM)
- * Cross match donatore specifico (Citotossico, Citofluorimetrico o citotossico-citofluorimetrico)
- * Altri anticorpi (MICA, At1R ecc.)

Chimerismo

- * Già presenti nel sito AIBT le linee guida per la valutazione del chimerismo (da aggiornare –NGS ecc.)

KIR

- * Da inserire nelle linee guida

Conclusioni

- * Sono quindi necessarie le linee guida per i laboratori di supporto al trapianto di CSE?

SI

Gruppo di lavoro AIBT

- * Marco Andreani
- * Maria Pia Azzaro
- * Roberto Croccolo
- * Caterina Fusco
- * Lucia Garbarino
- * Valeria Miotti
- * Franco Papola (c)
- * Antonina Piazza
- * Gianni Rombolà
- * Cinzia Vecchiato



GRAZIE PER L'ATTENZIONE