

# Betere matching bij transplantatie

Wetenschapsdag 13 oktober 2017

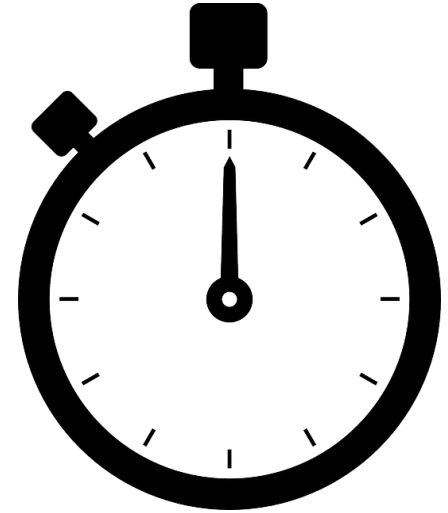
Laura Michielsen

# Waarom matchen van donor en ontvanger?

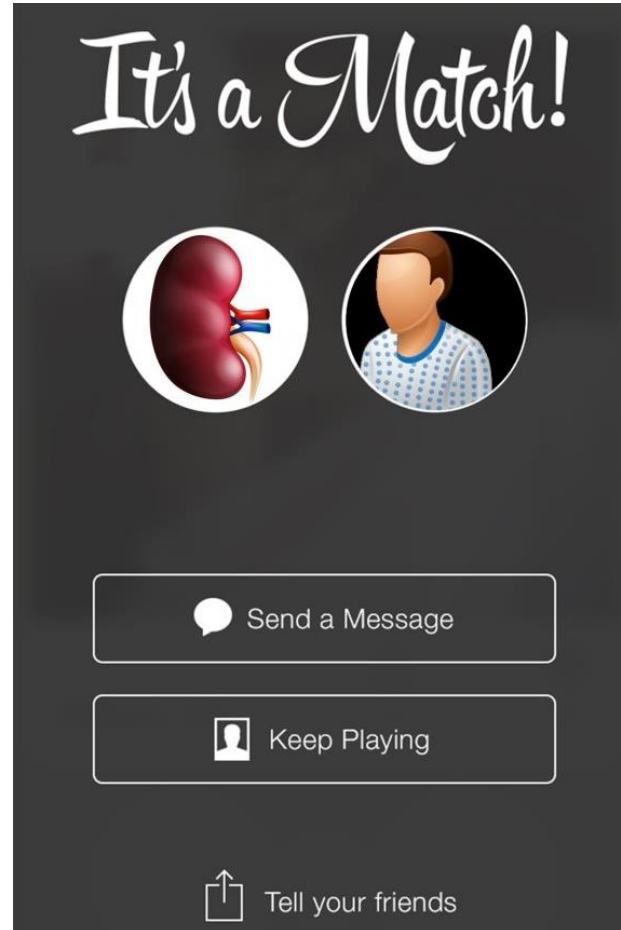


# Soorten afstoting

- **Hyperacuut**
  - Onbehandelbaar
  - Te voorkomen door goede matching
- **Acuut**
- **Chronisch**



# Wanneer is een nier geschikt voor een patiënt?



# Huidige matching

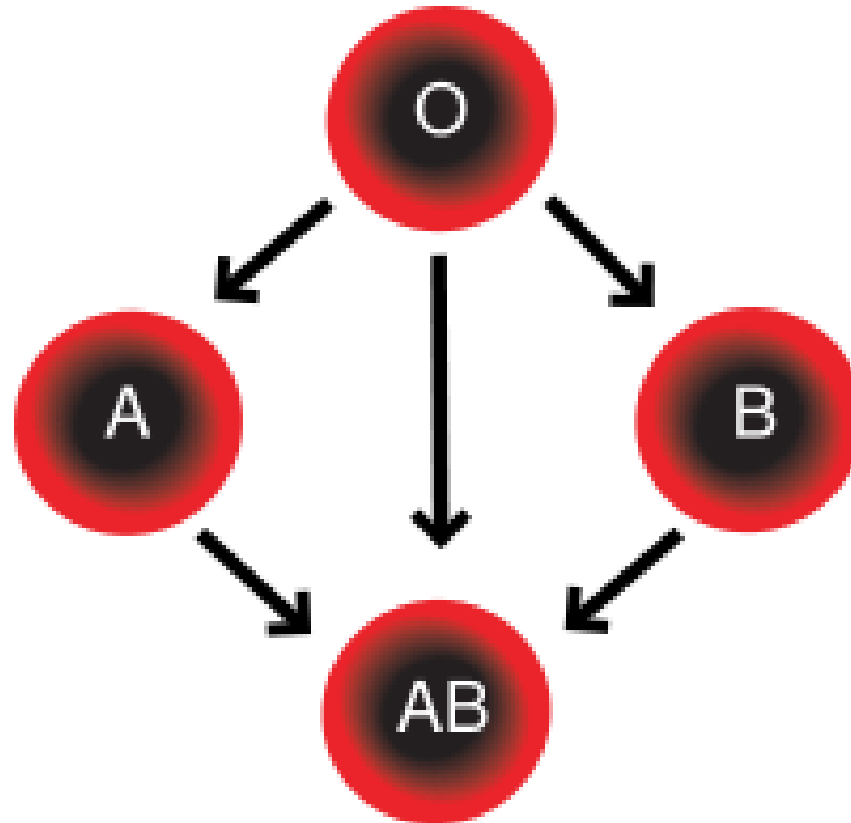
- **Bloedgroep**
- **HLA matching**

Filmpje van Eurotransplant over hoe matching in zijn werk gaat:

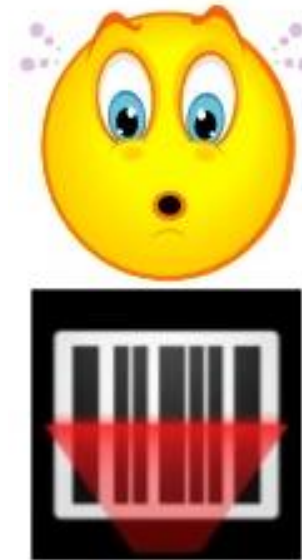
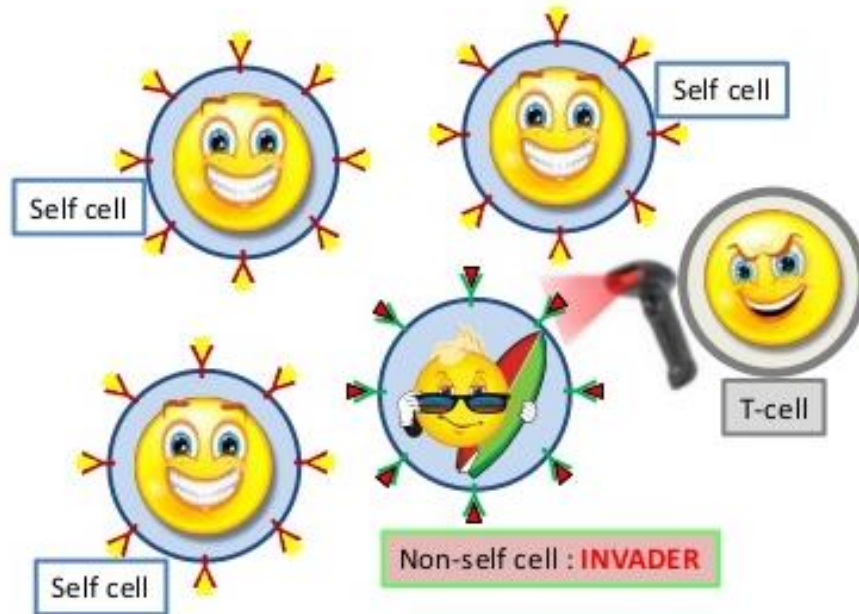
- <https://player.vimeo.com/video/127930343>



# Bloedgroep en niertransplantatie



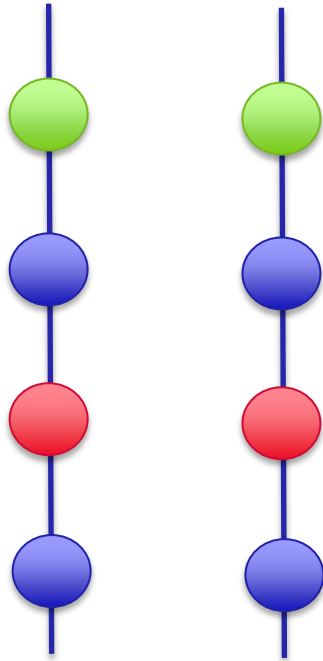
# HLA = Human Leukocyte Antigen



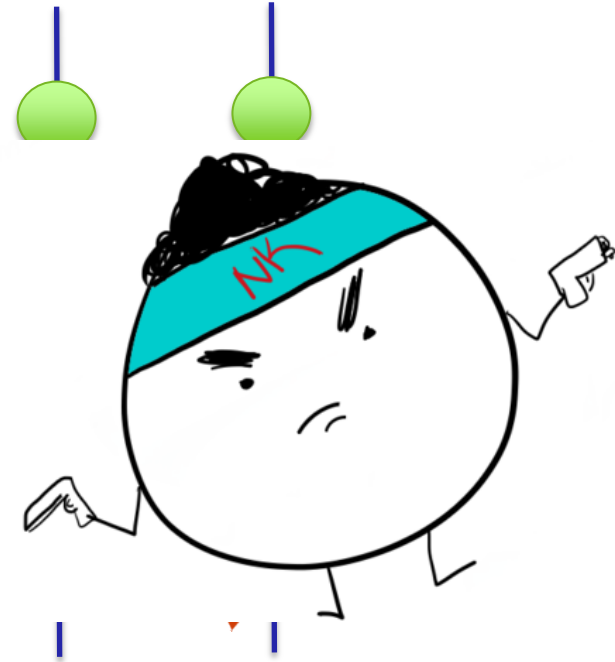
illumina



# Donor-specifiek HLA antilichamen (DSA)



Patiënt Donor

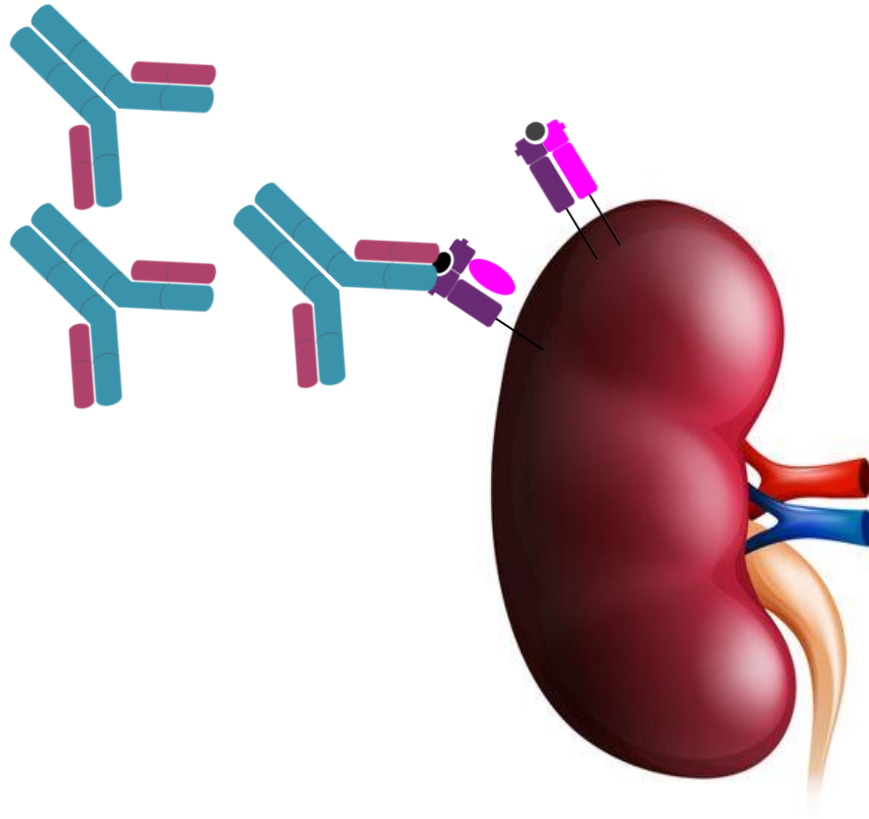


Patiënt Donor





# Donor-specifieke HLA antilichamen (DSA)



## **HYPERACUTE REJECTION OF KIDNEY ALLOGRAFTS, ASSOCIATED WITH PRE-EXISTING HUMORAL ANTIBODIES AGAINST DONOR CELLS**

F. KISSMEYER-NIELSEN  
M.D. Aarhus

HEAD OF THE BLOOD BANK AND BLOOD GROUPING LABORATORY,  
AARHUS KOMMUNEHOSPITAL, AARHUS, DENMARK

Both patients were maintained on peritoneal dialysis for several weeks before transplantation, and during this period they received several transfusions of whole blood (table 1) besides 13.5 litres and 7.5 litres of human plasma to replace peritoneal protein loss.

Both patients received a cadaver kidney removed immediately after death from patients with fatal head injuries. The donor kidneys were preserved by combined surface cooling and perfusion with ice-cold isotonic glucose solution with added heparin. This procedure, which aims at a rapid cooling down

## **The New England Journal of Medicine**

Copyright, 1968, by the Massachusetts Medical Society

Volume 279

SEPTEMBER 19, 1968

Number 12

### **"HYPERACUTE" RENAL-HOMOGRAFT REJECTION IN MAN\***

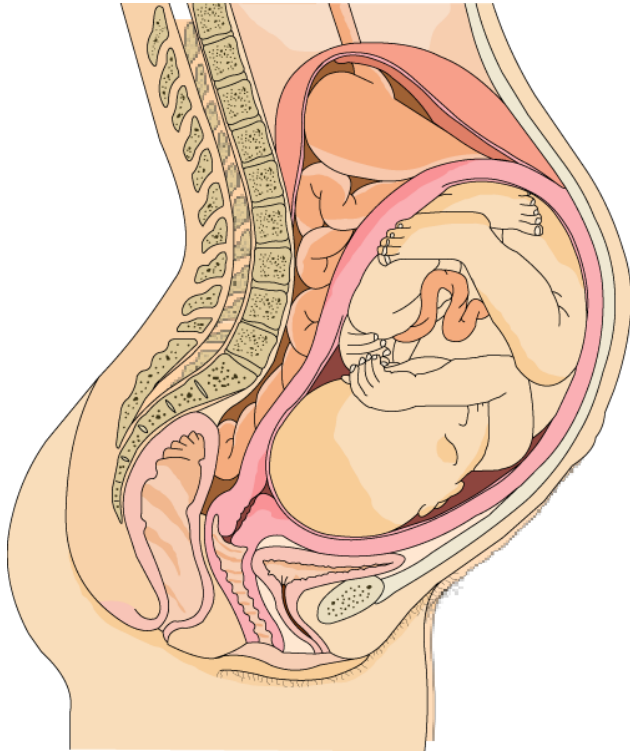
G. MELVILLE WILLIAMS, M.D., DAVID M. HUME, M.D., R. PAGE HUDSON, JR., M.D.,  
PETER J. MORRIS, M.B., F.R.C.S., KYOICHI KANO, M.D., AND FELIX MILGROM, M.D.

**Abstract** Biopsies of renal transplants taken within one hour after completion of vascular anastomoses revealed, in seven of 132 cases, the accumulation of large numbers of polymorphonuclear leukocytes within glomerular and peritubular capillaries, with eventual transplant failure in all cases. Serologic studies in all recipients demonstrated pre-existing antibodies reacting with human histocompatibility

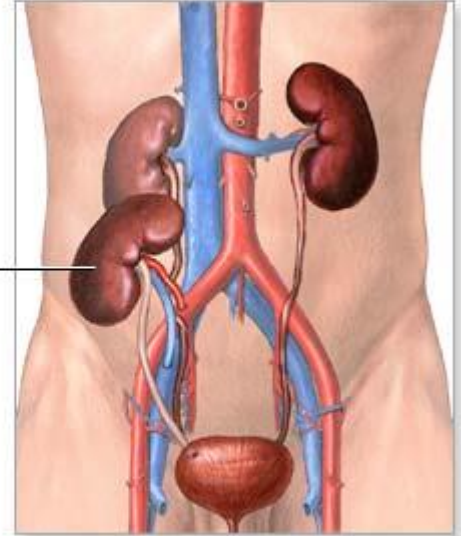
antigens. Heat eluates from three of four rejected kidneys also contained activity against human histocompatibility antigens. These findings suggest that serum antibody reacted with and became fixed to the histocompatibility antigens of the graft, thereby initiating an acute vascular reaction with early polymorphonuclear-leukocyte margination and progression to widespread capillary thrombosis.



# Antilichaam vorming tegen HLA



Transplanted kidney



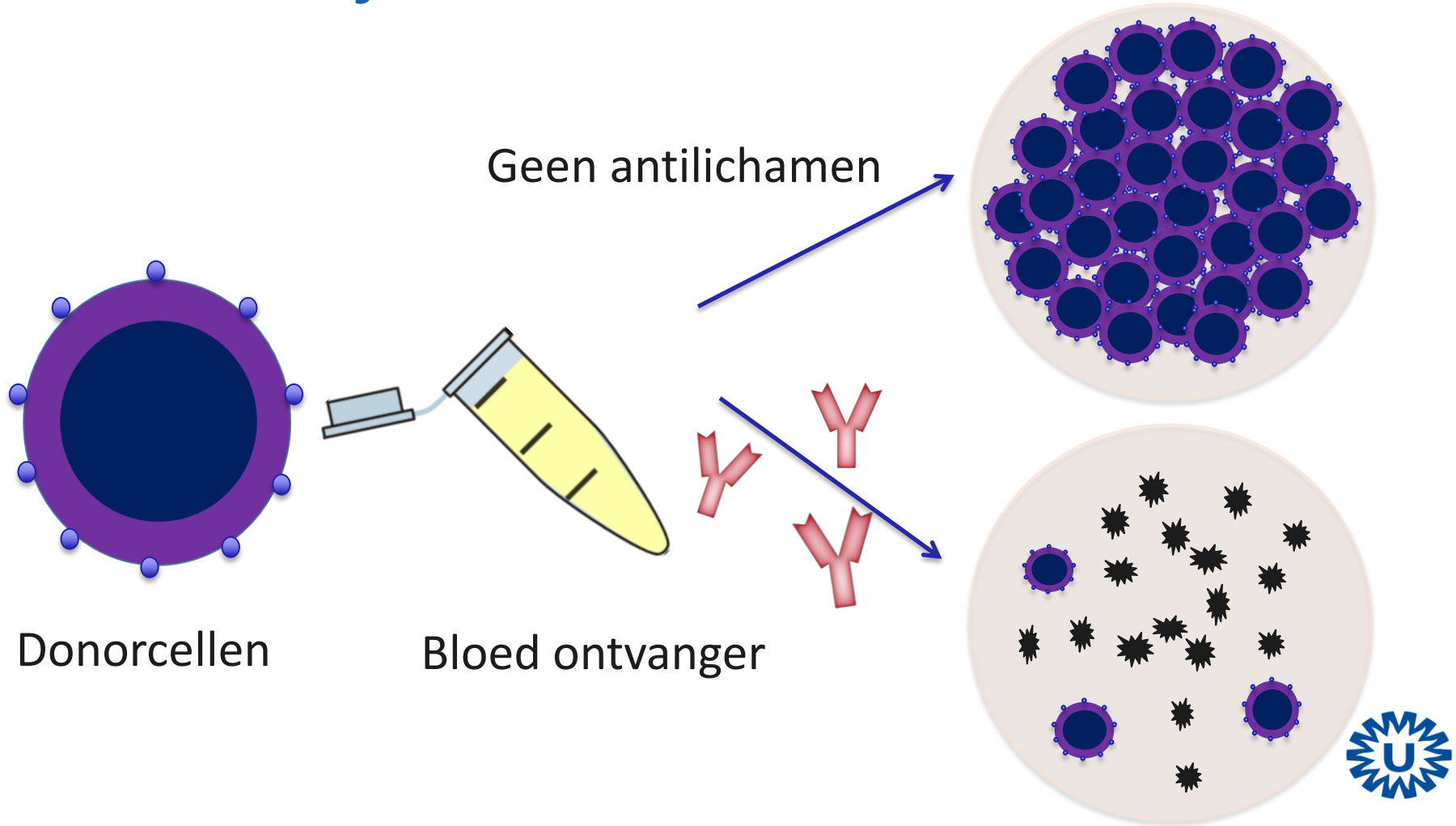
ADAM.

ADAM.



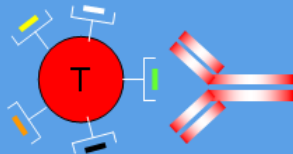
# Hoe kunnen we testen op HLA antilichamen?

# Hoe kun je testen voor HLA antilichamen?

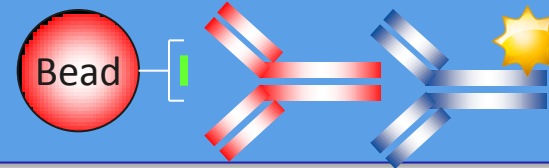
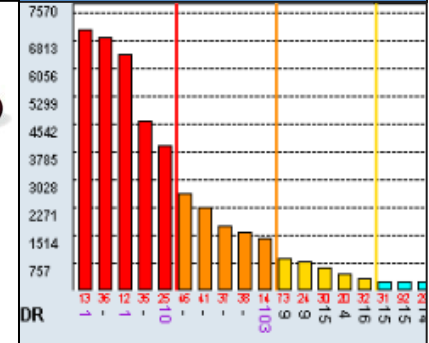
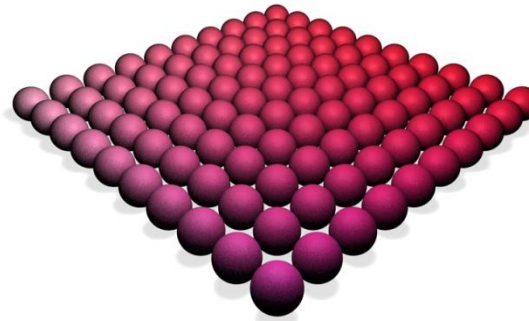


# Nieuwere technieken beschikbaar voor testen van HLA antilichamen

# Kruisproef



## Luminex test voor HLA antilichamen



# PROCARE: Landelijke consortium studie

(Profiling of Antibody Repertoire and Effector Functions)

[PROCARE introductie filmpje](#)



# Deelnemers aan het PROCARE consortium

## UMC Utrecht

- ★ Dr. A. van Zuilen
- ★ Dr. E. Spierings
- Prof. dr. M. Verhaar
- Drs. F. van Reekum
- Prof. dr. E. Hack
- Prof. dr. ML. Bots
- ★ Dr. HG. Otten

## UMC Maastricht

- ★ Prof. dr. MGJ. Tilanus
- Dr. M. Christiaans
- Dr. J. Vanderlocht
- Dr. C. Voorter
- Dr. L. Wieten
- Dr. E. van Duijnhoven
- Dr. M. Gelens

## PROCARE

- ★ Dr. Wisse
- ★ Dr. Kamburova
- ★ Ing. Drop
- ★ Ing. Plaisier

## LUMC

- ★ Prof. dr. FHJ. Claas
- Dr. D. Roelen
- Prof. dr. JW. de Fijter

## Sanquin, AMC, VUmc

- Dr. NM. Lardy
- Dr. W. Swelsen
- Dr. A Nurmohamed
- Dr. F. van Ittersum
- ★ Prof. dr. FJ. Bemelman
- Prof dr. RJM ten Berge
- Dr. K. van Donselaar
- Dr. NC. van der Weerd

## UMC Nijmegen

- Dr. WA. Allebes
- ★ Prof. dr. I. Joosten
- Dr. A. van der Meer
- ★ Prof. dr. LB. Hilbrands
- Dr. M. Baas
- ★ prof. dr. A. Hoitsma

## UMC Groningen

- Dr. BG. Hepkema
- Dr. SPM. Lems,
- Dr. C. Roozendaal
- Dr. L. Bungener
- Dr. A. Lambeck
- Dr. JSF. Sanders
- ★ Dr. MAJ. Seelen

## Erasmus UMC

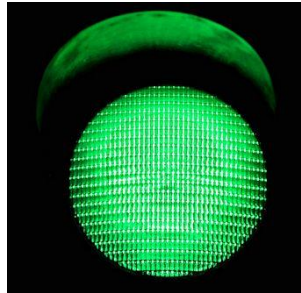
- dr. MGH. Betjes





# Overzicht PROCARE consortium studie

- Alle transplantaties 1995-2005
  - >6000 transplantaties
  - Kruisproef:



- **Bloed** (ontvanger) en **DNA** (donor en ontvanger) in verzameld
- Primaire uitkomst: transplantaatoverleving

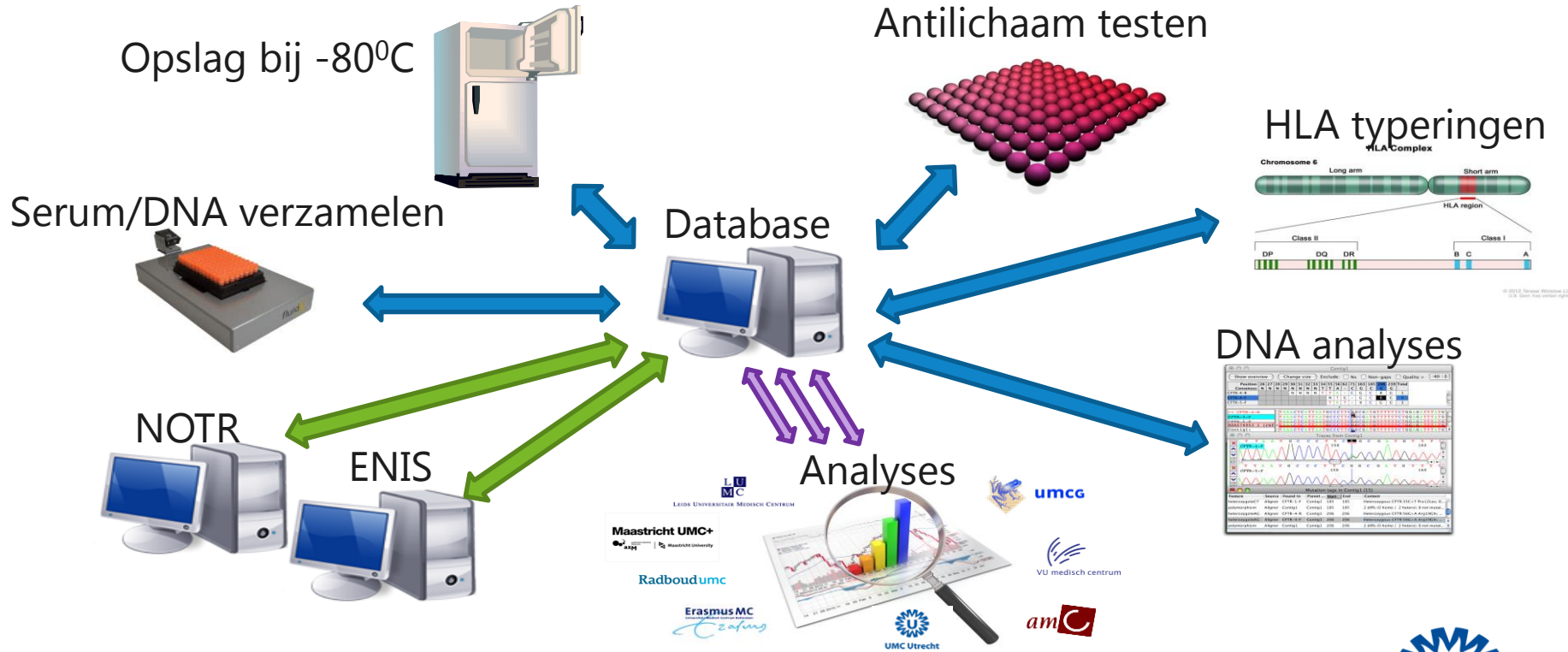


# Doel PROCARE studie

- Nieuwe inzichten rondom afweer met al bestaande kennis integreren
  - Nieuwe matchingsstrategie te maken
    - Langere levensduur van een niertransplantaat
    - Minder “afweergeheugen” opbouwen
- Kortere wachtlijst!



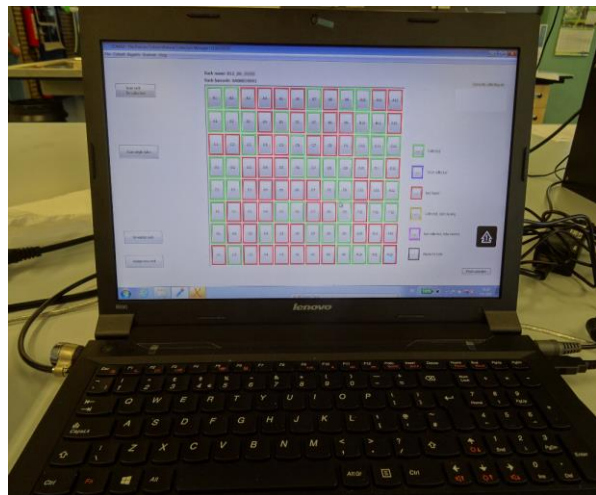
# Multicenter database



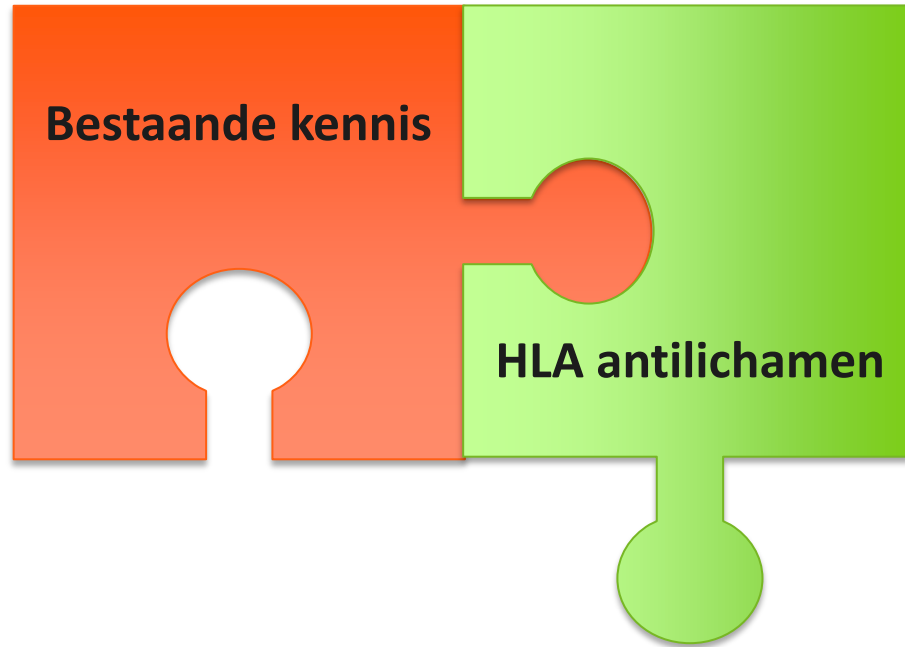




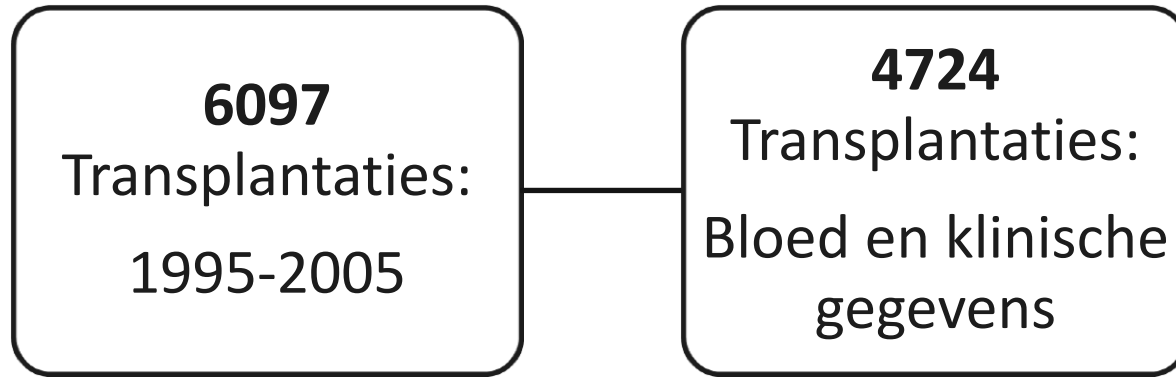




# Donor-specifieke HLA antilichamen (DSA)



# Aanwezigheid van donor-specifieke HLA antistoffen (DSA)

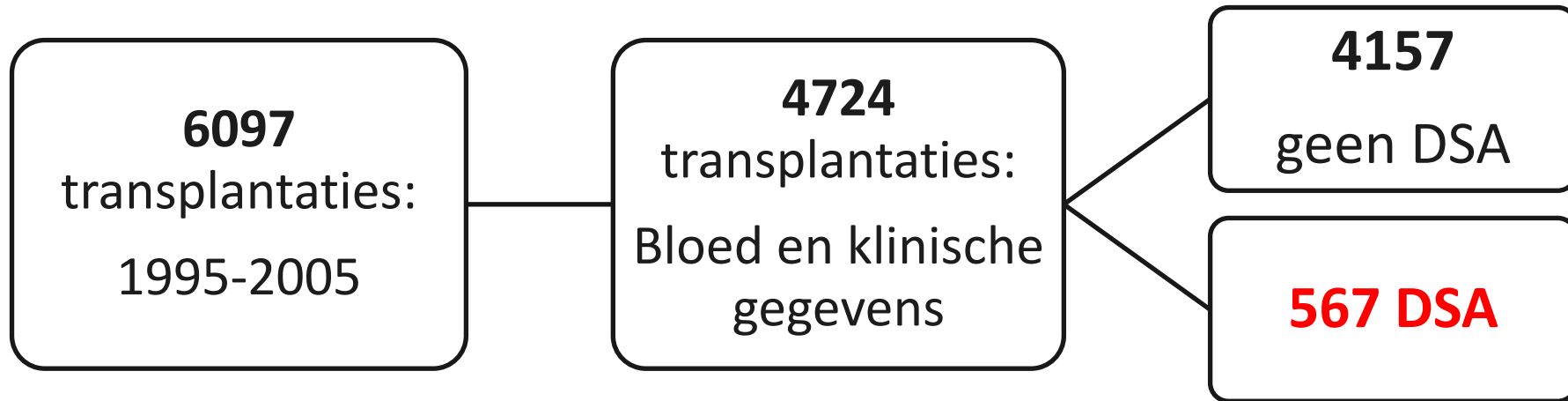




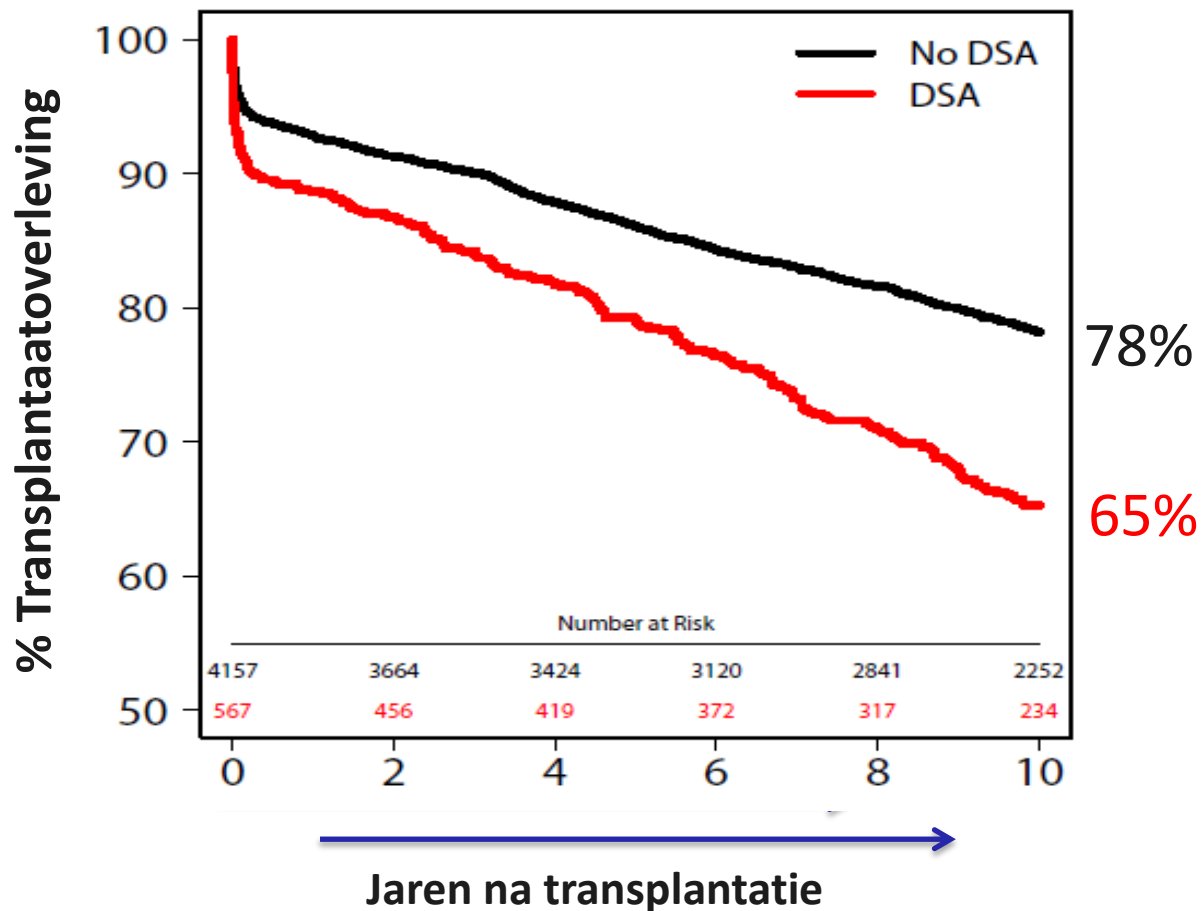
# Hoeveel patiënten hebben HLA antilichamen gericht tegen de donor?

- A. 10%
- B. 20%
- C. 30%
- D. 40%

# Aanwezigheid van donor-specifieke HLA antistoffen (DSA)



# Pretransplantie donor-specifieke HLA antilichamen en transplantaatoverleving

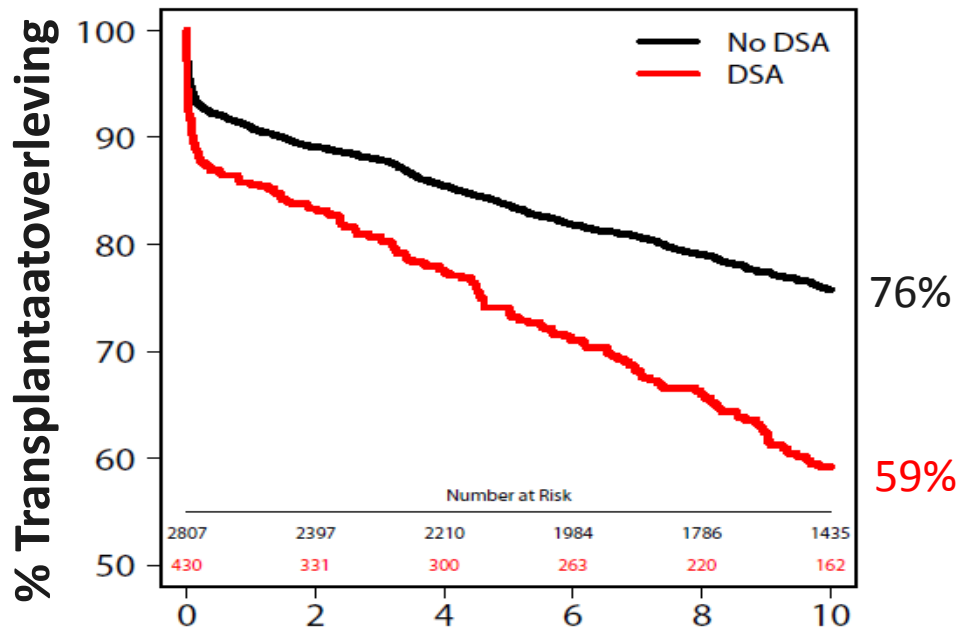


# Verskil in effect van DSA tussen donortypes

DSA= donor specifieke antilichamen

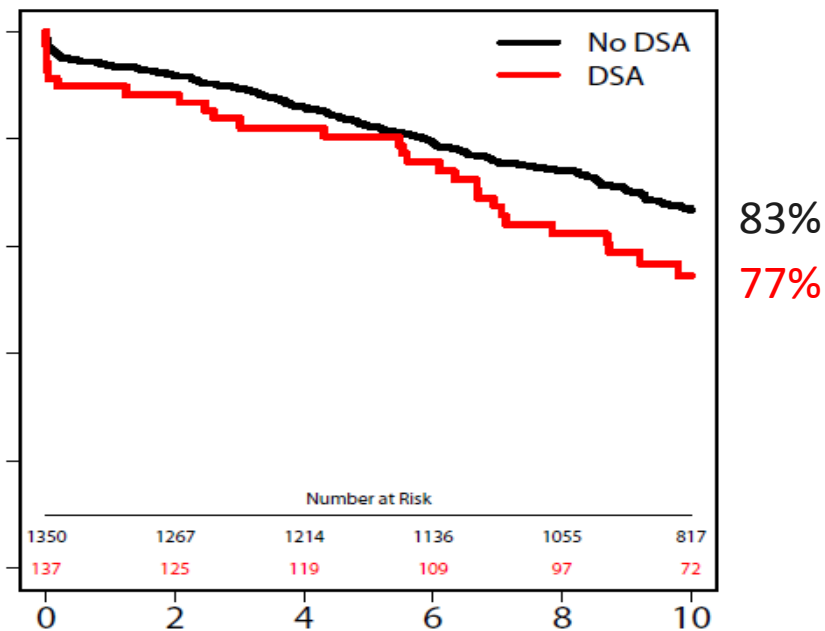
Overleden donoren

N=3237



Levende donoren

N=1487



Jaren na transplantatie



# Casus

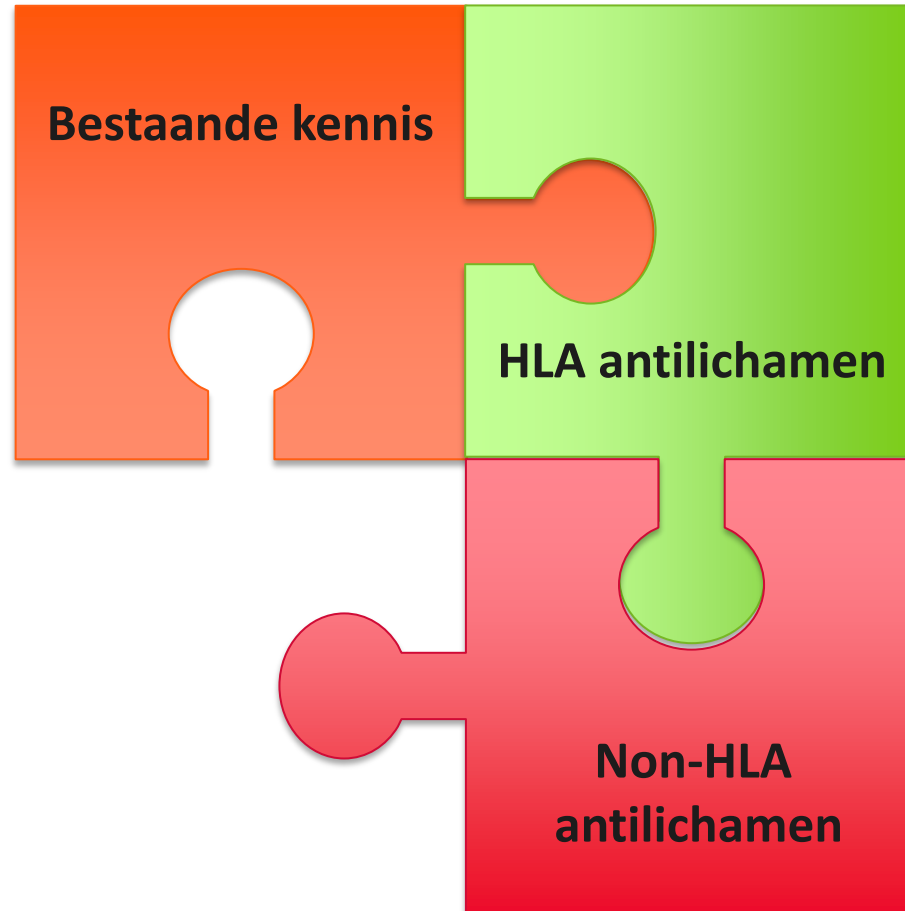


# Donor-specifieke HLA antilichamen en transplantaatoverleving

- Bij overleden donoren: aanwezigheid DSAs → beduidend slechtere transplaatoverleving
- Bij levende donoren: geen duidelijk verschil in transplaatoverleving met of zonder DSAs



# Non-HLA antilichamen



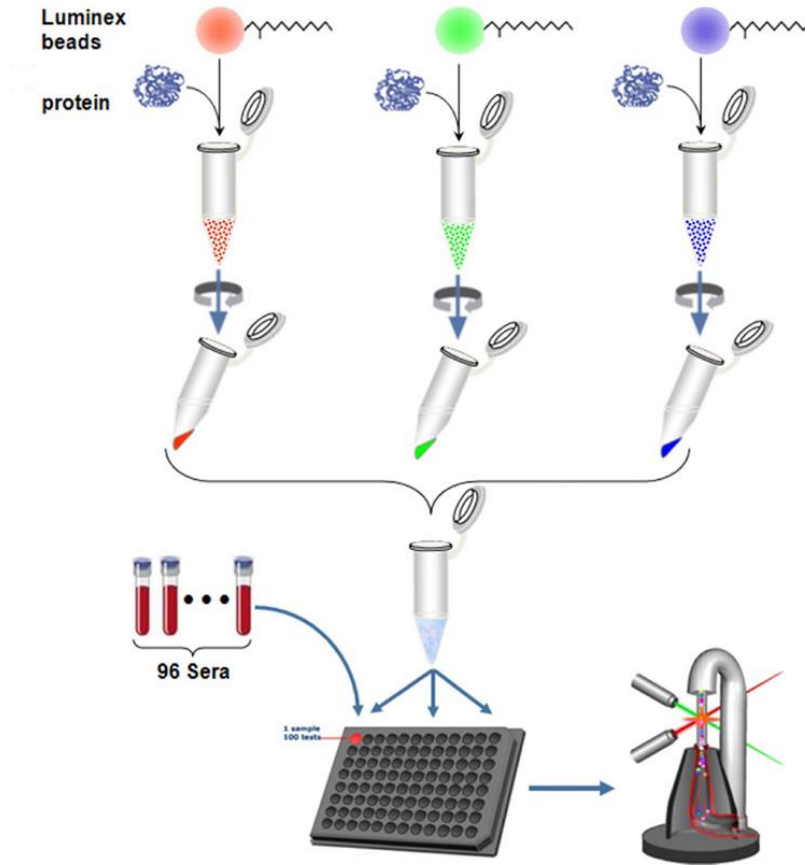
# Non-HLA antilichamen

- HLA is een herkenningspunt om eigen cellen van niet-eigen cellen te onderscheiden
- Non-HLA = andere eiwitten waar tegen antilichamen gericht kunnen zijn
- Relevantie bij niertransplantatie?
  - Geen goede tests beschikbaar

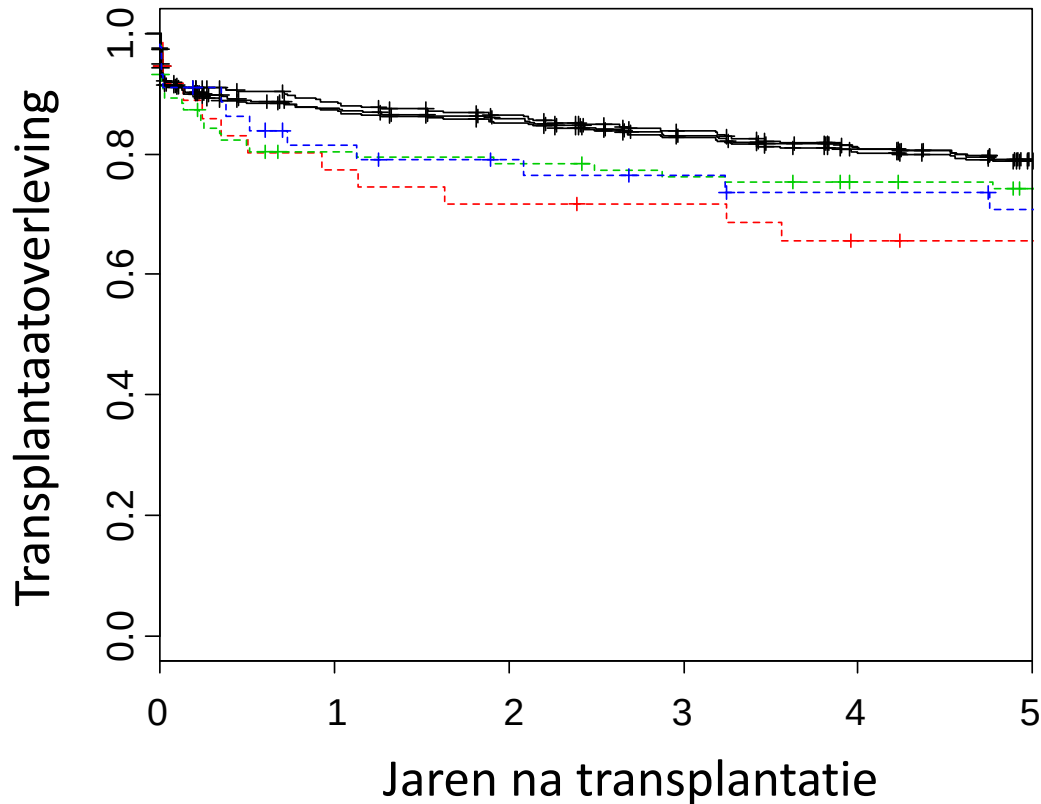




# Ontwikkeling van nieuwe test voor non-HLA antilichamen



# Invloed van non-HLA antilichamen op transplantaat overleving



Antilichamen tegen:

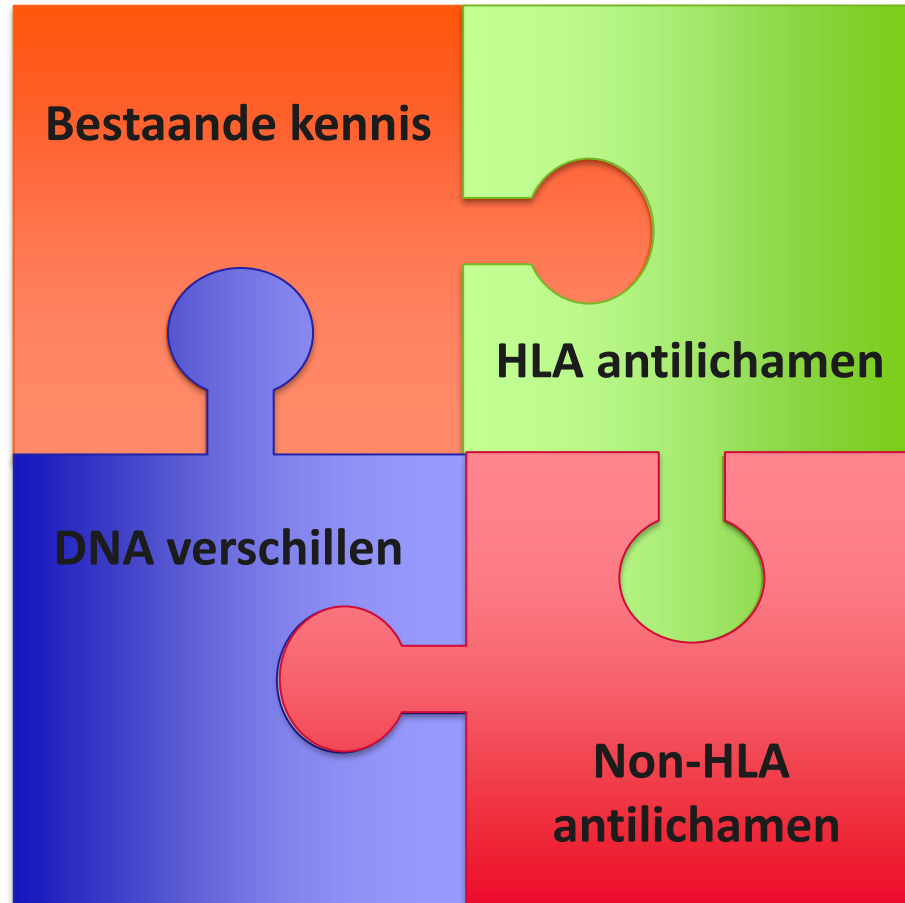
----- Endorepellin

----- PECR

----- Agrin



# DNA verschillen



# DNA

## STAP-VOOR-STAP KOOK BOEK



MEER DAN 650 GEMAKKELIJKE TECHNIKEN  
EN RUIM 400 BEPROEFDE RECEPTEN

Veltman Uitgevers



# DNA variaties

- Kleine DNA verschillen kunnen de effectiviteit van het afweersysteem beïnvloeden
  - Ene patiënt zal de donornier minder snel “aanvallen”
  - Sommige donornieren kunnen zich beter beschermen tegen een afweerreactie van de ontvanger



# Donor DNA variant beschermt tegen afstoting



# Combinatie van twee DNA variaties



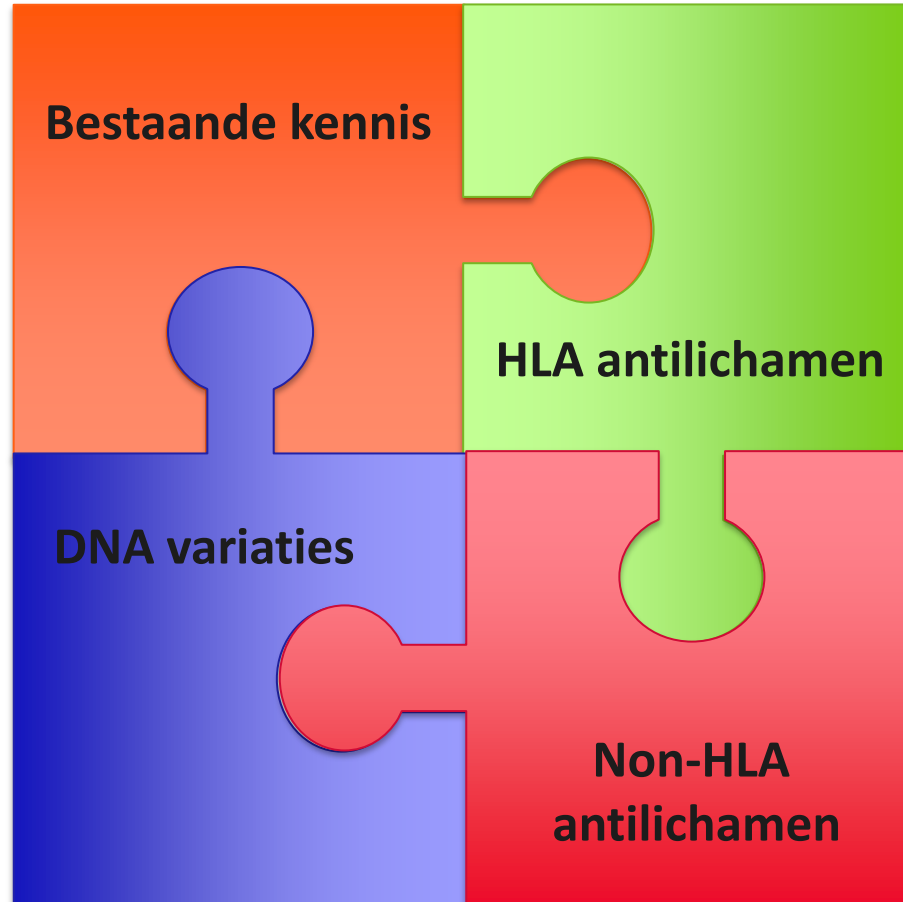
# DNA variaties

- Donor DNA variaties lijken de prognose te beïnvloeden
- PROCARE onderzoek
  - DNA van donoren en patiënten is verzameld in verschillende ziekenhuizen
  - Wordt momenteel onderzocht





# Integratie opgedane inzichten



# Casus

- **Mevrouw A**
  - Donor-specifieke antilichamen tegen klasse I
  - Geen non-HLA antilichamen
  - Gunstige DNA variaties

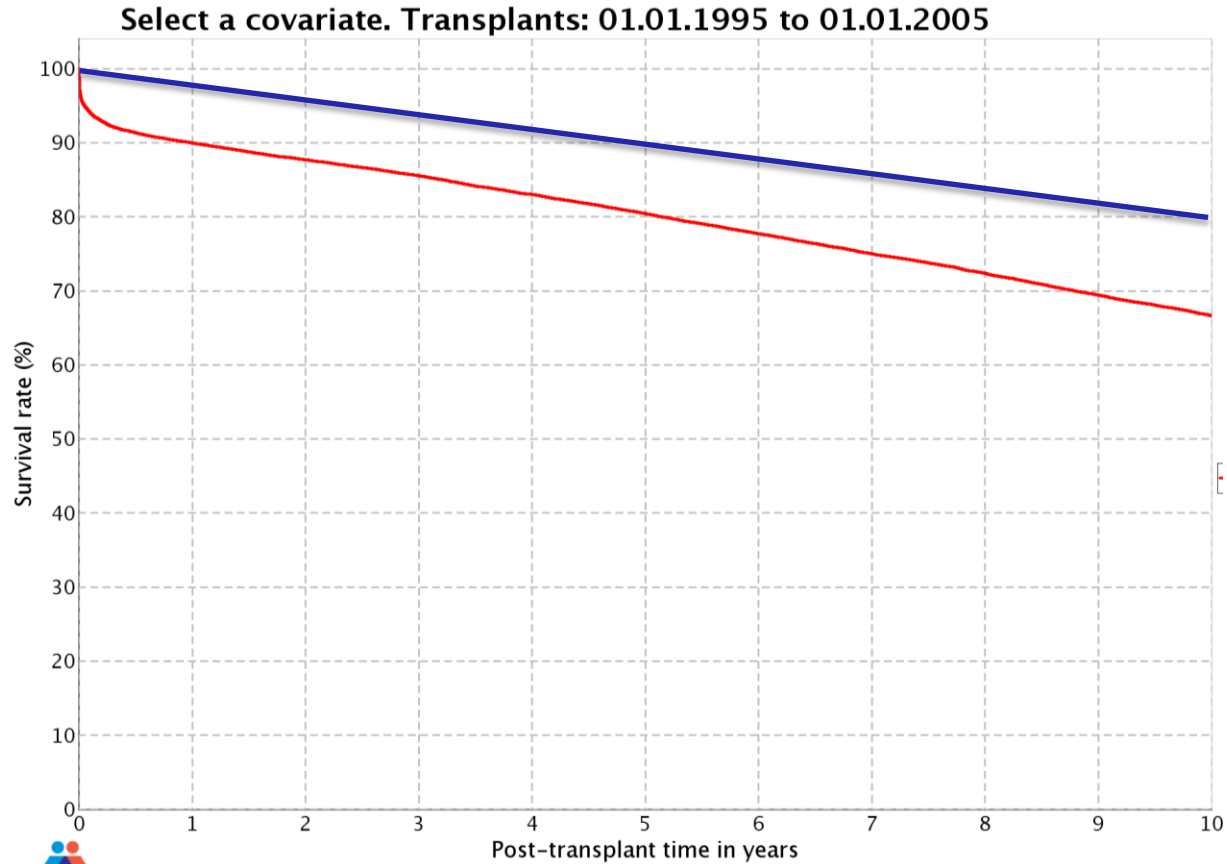


# Casus

- **Mevrouw B**
  - Geen donor-specifieke HLA antilichamen
  - Wel non-HLA antilichamen
  - Ongunstige DNA variaties donor en ontvanger



# Toekomst?



# PROCARE consortium

## UMC Utrecht

- ★ Dr. A. van Zuilen
- ★ Dr. E. Spierings
- Prof. dr. M. Verhaar
- Drs. F. van Reekum
- Prof. dr. E. Hack
- Prof. dr. ML. Bots
- ★ Dr. HG. Otten

## UMC Maastricht

- ★ Prof. dr. MGJ. Tilanus
- Dr. M. Christiaans
- Dr. J. Vanderlocht
- Dr. C. Voorter
- Dr. L. Wieten
- Dr. E. van Duijnhoven
- Dr. M. Gelens

## PROCARE

- ★ Dr. Wisse
- ★ Dr. Kamburova
- ★ Ing. Drop
- ★ Ing. Plaisier

## LUMC

- ★ Prof. dr. FHJ. Claas
- Dr. D. Roelen
- Prof. dr. JW. de Fijter

## Sanquin, AMC, VUmc

- Dr. NM. Lardy
- Dr. W. Swelsen
- Dr. A Nurmohamed
- Dr. F. van Ittersum
- ★ Prof. dr. FJ. Bemelman
- Prof dr. RJM ten Berge
- Dr. K. van Donselaar
- Dr. NC. van der Weerd

## UMC Nijmegen

- Dr. WA. Allebes
- ★ Prof. dr. I. Joosten
- Dr. A. van der Meer
- ★ Prof. dr. LB. Hilbrands
- Dr. M. Baas
- ★ prof. dr. A. Hoitsma

## UMC Groningen

- Dr. BG. Hepkema
- Dr. SPM. Lems,
- Dr. C. Roozendaal
- Dr. L. Bungener
- Dr. A. Lambeck
- Dr. JSF. Sanders
- ★ Dr. MAJ. Seelen

## Erasmus UMC

- dr. MGH. Betjes