

## **Empfehlungen für das prätransfusionelle Vorgehen bei PatientInnen mit Anti-CD38-/Daratumumab-Therapie**

Version 3 (28.11.2019)

Humane monoklonale Antikörper gegen CD38 (z.B. Daratumumab) werden zur Therapie bei Multiplem Myelom eingesetzt. Diese therapeutischen Antikörper reagieren mit Test- und Spendererythrozyten und können gelegentlich auch einen positiven direkten Coombstest des/der PatientIn verursachen. Entsprechend sind die prätransfusionellen Untersuchungen im indirekten Coombstest (Antikörper-Suchtest bzw. -Spezifizierung, serologische Verträglichkeitsprobe) üblicherweise falsch positiv (bis zu sechs Monate nach Therapie). Je nach serologischer Konstellation imitiert Anti-CD38/Daratumumab antierythrozytäre Auto- bzw. Alloantikörper. Die ABO- und RhD-Typisierung sowie der Bedside-Test sind durch diese Therapie nicht beeinträchtigt. Zur Aufrechterhaltung der Transfusionsicherheit sind ein erweitertes Phänotyp-Matching der Erythrozytenkonzentrate sowie besondere labortechnische Vorgangsweisen erforderlich.

### **Folgendes Vorgehen wird daher für solche PatientInnen empfohlen:**

- 1) Eine geplante oder aktuelle Anti-CD38-/Daratumumab-Therapie ist bei jeder Anforderung prätransfusioneller Untersuchungen dem zuständigen Labor zu kommunizieren.
- 2) Bei PatientInnen, die für eine Anti-CD38-/Daratumumab-Therapie vorgesehen sind, soll zeitnahe vor der ersten Dosis eine Blutgruppenbestimmung (ABO, RhD, Antikörper-Suchtest) durchgeführt werden. Auf dem Anforderungsschein ist das Datum der geplanten ersten Anti-CD38-Dosis anzugeben, außerdem die Transfusions- und Schwangerschaftsanamnese (inkl. Datum der letzten Transfusion). Die Auswertung des/der PatientIn bezüglich RhCcEe und K (optional auch Kpa und weitere Merkmale) für erweitertes Transfusionsmatching soll frühzeitig durchgeführt werden. Bei positivem direkten Coombstest oder Mischfeldagglutination aufgrund rezenter Transfusion kann zur Antigenotypisierung auf molekulare Methoden zurückgegriffen werden.
- 3) Unter Anti-CD38-/Daratumumab-Therapie sind bei breiter Reaktivität im Antikörper-Suchtests, in der Antikörper-Spezifizierung bzw. in der serologischen Verträglichkeitsprobe die Testzellen bzw. die

Erythrozyten für die Verträglichkeitsprobe mit Dithiothreitol (DTT) vorzubehandeln: zu verwendende Zellen 4mal mit PBS waschen, dann mit PBS eine ca. 3-5%ige Erythrozytensuspension herstellen; 100µl dieser Suspension mit 400µl DTT (200mM) versetzen, 30min bei 37°C im Wasserbad inkubieren, mehrmals aufschwenken; Erythrozyten 4mal mit PBS waschen und mit geeigneter Zellsuspension die Antikörpertestung bzw. serologischen Verträglichkeitsprobe durchführen.

DDT zerstört das CD38-Antigen auf den Erythrozyten und eliminiert daher die falsch positiven Reaktionen im indirekten Coombstest. Achtung: Solch eine DDT-Vorinkubation denaturiert die Antigene der KEL-, LW-, YT-, IN-, LU-, RAPH-, JMH-, KN- und DO-Blutgruppensysteme und kann bezüglich dieser Antikörperspezifitäten falsch negative Ergebnisse liefern!

Neben dem Einsatz von DTT sind auch andere Strategien zur Elimination von Anti-CD38-Artefakten in der serologischen Diagnostik erfolgreich: Mittels Fab- bzw. F(ab')<sub>2</sub>-Fragmenten des Anti-CD38-Antikörpers können die CD38-Antigene der zu testenden Erythrozyten maskiert werden. Auch eine spezifische Neutralisation des therapeutischen Anti-CD38 in der Patientenprobe durch lösliche CD38-Antigene wurde erprobt. Eine allfällige Verdünnung der Patientenprobe mit möglichem Sensitivitätsverlust ist zu beachten.

4) Empfohlener (ggfs. anzupassender) Befundtext für PatientInnen unter Anti-CD38-/Daratumumab-Therapie: „Erythrozytenantikörper: Wegen Anti-CD38-/Daratumumab-Therapie nur eingeschränkt beurteilbar – derzeit gegen unbehandelte Erythrozyten breite Reaktivität, gegen Dithiotreitoll-behandelte Erythrozyten keine Reaktivität/... nachweisbar (im indirekten Coombstest). Bei Transfusionsbedürftigkeit wird telefonische Rücksprache empfohlen.“

5) Transfusionsempfehlung für PatientInnen unter Anti-CD38-/Daratumumab-Therapie: erweitertes Phänotyp-Matching der Erythrozytenkonzentrate bezüglich RhCcEe. Da Antikörper im KEL-System häufig sind, mit DDT-behandelten Testzellen aber nicht bestimmt werden können, sollten K- und Kpa-idente (bzw. K- und Kpa-negative) Erythrozytenkonzentrate ausgewählt werden. Optional zusätzliches Matching bezüglich weiterer Blutgruppenantigene (z.B. Kidd, Duffy).

6) Notfalltransfusion vor Abschluss der prätransfusionellen Testungen für solche PatientInnen: nur ABO, RhD und K (sowie ggfs. bekannte irreguläre Antikörper) berücksichtigen.

## Literatur

- 1) Chapuy CI et al: Resolving the daratumumab interference with blood compatibility testing. Transfusion 2015;55:1545-1554.
- 2) Oostendorp M et al: When blood transfusion medicine becomes complicated due to interference by monoclonal antibody therapy. Transfusion 2015;55:1555-1562.
- 3) van de Donk N et al: Clinical efficacy and management of monoclonal antibodies targeting CD38 and SLAMF7 in multiple myeloma. Blood 2016;127:681-695.

- 4) <http://www.aabb.org/programs/publications/bulletins/Documents/ab16-02.pdf>
- 5) Selleng K: Positiver indirekter Antihumanglobulintest durch Daratumumab – Strategien für die transfusionsmedizinische Versorgung. Transfusionsmedizin 2016;6:70-75.
- 6) [http://dgti.de/fileadmin/user\\_upload/Empfehlung\\_Sektion\\_5\\_Dartumumab\\_final.pdf](http://dgti.de/fileadmin/user_upload/Empfehlung_Sektion_5_Dartumumab_final.pdf)
- 7) Chapuy CI et al: International validation of a dithiothreitol (DTT)-based method to resolve the daratumumab interference with blood compatibility testing. Transfusion 2016;56:2964-2972.
- 8) Werle E et al: Daratumumab interference in pretansfusion testing is overcome by addition of daratumumab Fab fragments to patient's plasma. Transfus Med Hemother 2019;46:423-430.
- 9) Selleng K et al: F(ab')<sub>2</sub> fragments to overcome daratumumab interference in transfusion tests. New Engl J Med 2018;379:90-91.
- 10) Schneeweiß C et al: DaraEx verhindert Daratumumab-Interferenz im indirekten Antihumanglobulintest. Transfusionsmedizin 2017;7:229-232.
- 11) Binda M et al: Detection of masked irregular antibodies in anti-CD38 containing plasma after neutralization with a novel recombinant CD38. Transfus Med Hemother 2018;45(Suppl. 1):12-13.

## **Kontakt**

Univ.-Prof. Dr. Günther Körmöczi, MME

Leiter der ÖGBT-Sektion „Immunhämatologie“

Universitätsklinik für Blutgruppenserologie und Transfusionsmedizin

Medizinische Universität Wien, Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien

Email: [guenther.koermoecki@meduniwien.ac.at](mailto:guenther.koermoecki@meduniwien.ac.at)