

Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)
Die Gesellschaft für Blut, Zellen und Gewebe
Sektion V: Immunhämatologie und Immungenetik

Empfehlung zum Vorgehen bei Störungen der serologischen Diagnostik durch Daratumumab und andere therapeutische monoklonale Antikörper gegen CD38

01.07.2019

Version 2

Hintergrund

Daratumumab ist ein monoklonaler IgG-Antikörper, der die Zulassung als Therapeutikum bei Multiplem Myelom (MM) erhalten hat. Der Antikörper ist gegen das Antigen CD38 gerichtet, das auf MM-Zellen stark exprimiert wird. Auch Erythrozyten tragen in unterschiedlicher Dichte CD38, weshalb es nach therapeutischer Gabe des Antikörpers über lange Zeit, bis zu 6 Monate nach der letzten Infusion, zu Störungen bei serologischen Untersuchungen kommen kann.

Nach bisherigen Erkenntnissen stört Daratumumab **nicht** die Bestimmung von ABO-, Rh- oder Kell-Merkmalen mit komplett reagierenden Antiseren. Ebenso sind in der Regel **nicht** die Eigenkontrolle bzw. der direkte Antiglobulin-Test (DAT) von diesen Störungen betroffen. Vermutlich werden die patienteneigenen stark CD38 exprimierenden Zellen nach der Antikörpergabe schnell aus der Zirkulation entfernt, ohne dass eine klinisch relevante Hämolyse beobachtet wird [1].

Die Störungen treten beim indirekten Antiglobulin-Test (IAT) auf. Hier kommt es zu positiven Reaktionen mit allen Testzellen im Antikörpersuchtest und in der Verträglichkeitsprobe. Die Reaktionen im IAT in den Kartensystemen sind mäßig stark und sehr variabel, haben dafür aber oft unerwartet hohe Titer (256 bis 1024) und sind schlecht absorbierbar. Somit ist es schwierig, zusätzliche irreguläre anti-erythrozytäre Allo- oder Autoantikörper zu entdecken und negative Verträglichkeitsproben zu erhalten.

Der Arzneimittelhersteller sieht vor, dass die Patienten einen Ausweis erhalten, in den die Blutgruppenbestimmung und der Antikörperstatus vor Beginn der Therapie eingetragen werden sollen. Zudem enthält der Patientenausweis Informationen über diese Störungen zur Benachrichtigung aller beteiligten Ärzte und Laboratorien.

Empfehlung

Werden die Routinemethoden für Antikörpersuchtest und Verträglichkeitsprobe durch Daratumumab gestört, gibt es verschiedene Möglichkeiten, die serologische Verträglichkeit von Erythrozytenkonzentraten weitestgehend sicherzustellen [2].

1. Behandlung der Testerythrozyten mit Dithiothreitol (DTT)

Eine Möglichkeit ist die Verwendung DTT-behandelter Erythrozyten für die Antikörpersuche und Verträglichkeitsprobe [3-5]. Dabei ist jedoch zu beachten, dass DTT auch Antigene der Blutgruppensysteme KEL, DO, IN, LU, YT, LW, JMH und KN zerstören kann und somit Antikörper in diesen Systemen mit DTT-behandelten Testzellen nicht erkannt werden.

Antikörper gegen KN oder JMH gelten als klinisch nicht relevant, gegen sie wird in der transfusionsmedizinischen Routine häufig und ohne erkennbare Reaktion des Patienten transfundiert. Antikörper in den Systemen LU, LW und YT verursachen nach derzeitigem Kenntnisstand mäßig schwere und verzögert auftretende Hämolysen. Akute Hämolysen wurden bislang nicht beschrieben.

Akute Hämolysen wurden für Antikörper in den Systemen DO und IN beschrieben, jedoch werden diese Spezifitäten in Deutschland extrem selten beobachtet. Ebenso können Antikörper gegen KEL-Antigene akute Hämolysen verursachen. Da Antikörper im KEL-System häufig vorkommen, mit DTT-behandelten Testzellen aber nicht mehr entdeckt werden können, sollten für Patienten mit Daratumumab-Therapie K-kompatible und Kp^a-kompatible Erythrozytenkonzentrate bereitgestellt werden.

2. Erweiterte antigenkompatible Versorgung

Eine andere Möglichkeit, den Störungen durch Daratumumab zu begegnen, ist eine über die Rhesusformel und Kell hinausgehende antigenkompatible Versorgung. Diese sollte potenzielle Antikörper, bei denen hämolytische Reaktionen beschrieben sind (wie z.B. Antikörper aus den Systemen JK und FY), berücksichtigen. Bei Berücksichtigung der am häufigsten vorkommenden und klinisch wichtigsten Antikörperspezifitäten ist auch bei reaktiven Verträglichkeitsproben das Risiko, serologisch unverträgliche Erythrozytenkonzentrate bereitzustellen, gering. Insbesondere in dringlichen Notfällen kann dieses Vorgehen vorteilhaft sein.

3. Inhibition von Anti-CD38 in der Patientenprobe und Maskierung der CD38-Antigene auf den Testerythrozyten

Weitere Möglichkeiten, der Störung durch Anti-CD38 zu begegnen, sind zum einen die Inhibition des Anti-CD38 in der Patientenprobe durch Zugabe von löslichem CD38-Antigen [6]. Zum anderen können aus Anti-CD38 gewonnene F(ab')₂-Fragmente [7] oder Fab-Fragmente [8] die CD38-Antigene auf den Testerythrozyten maskieren. Ein kommerzielles Präparat ist verfügbar [9].

Bei erfolgreicher Inhibition oder Maskierung werden nach dem derzeitigen Kenntnisstand keine Blutgruppenantigene zerstört, so dass Antikörper in allen Blutgruppensystemen

erkannt werden können. Je nach Methode kann es aber zu geringfügigen Verdünnungen der Patientenprobe im Testansatz und damit zu einem geringfügigen Sensitivitätsverlust gegenüber der Standardmethode für Antikörpersuchtest und Verträglichkeitsprobe kommen.

Inhibition und Maskierung sind grundsätzlich geeignet, den Störungen künftiger therapeutischer Antikörper, die mit blutgruppenserologischen Untersuchungen interferieren, zu begegnen.

Literatur:

- 1 Oostendorp M, Lammerts van Bueren JJ, Doshi P, Khan I, Ahmadi T, Parren PW, van Solinge WW, De Vooght KM: When blood transfusion medicine becomes complicated due to interference by monoclonal antibody therapy. *Transfusion* 2015. 55 (6 Pt 2): 1555-1562.
- 2 Selleng K: Positiver indirekter Antihumanglobulintest durch Daratumumab - Strategien für die transfusionsmedizinische Versorgung. *Transfusionsmedizin* 2016. 6 70-75.
- 3 Chapuy CI, Aguad MD, Nicholson RT, AuBuchon JP, Cohn CS, Delaney M, Fung MK, Unger M, Doshi P, Murphy MF, Dumont LJ, Kaufman RM: International validation of a dithiothreitol (DTT)-based method to resolve the daratumumab interference with blood compatibility testing. *Transfusion* 2016. 56 (12): 2964-2972.
- 4 https://www.oegbt.at/wp-content/static/Richtlinien_Empfehlungen/OEGBT-Empfehlungen_Anti-CD38_Daratumumab_praetransfusionelle_Untersuchungen.v02.20161013.pdf
- 5 <https://www.aabb.org/programs/publications/bulletins/Documents/ab16-02.pdf>
- 6 Binda M, Favoloro V, Piel N, Berry JD, Schwind P: 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.
- 7 Selleng K, Gebicka PD, Thiele T: F(ab')₂ Fragments to Overcome Daratumumab Interference in Transfusion Tests. *The New England Journal of Medicine* 2018. 379 (1): 90-91.
- 8 Werle E, Ziebart J, Wasmund E, Eske-Pogodda K: Daratumumab interference in pretansfusion testing is overcome by addition of Daratumumab Fab fragments to patient's plasma. *Transfus Med Hemother* 2019. <https://doi.org/10.1159/000495773>.
- 9 Schneeweiß C, Grüger D, Heuft H-G: DaraEx verhindert Daratumumab-Interferenz im indirekten Antihumanglobulintest. *Transfusionsmedizin* 2017. 7 (4): 229-232.