

Daratumumab anti-CD38, lastig voor het lab

Audrey Peters
Vakanalist Transfusie
Maastricht UMC+



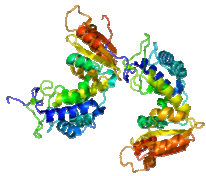
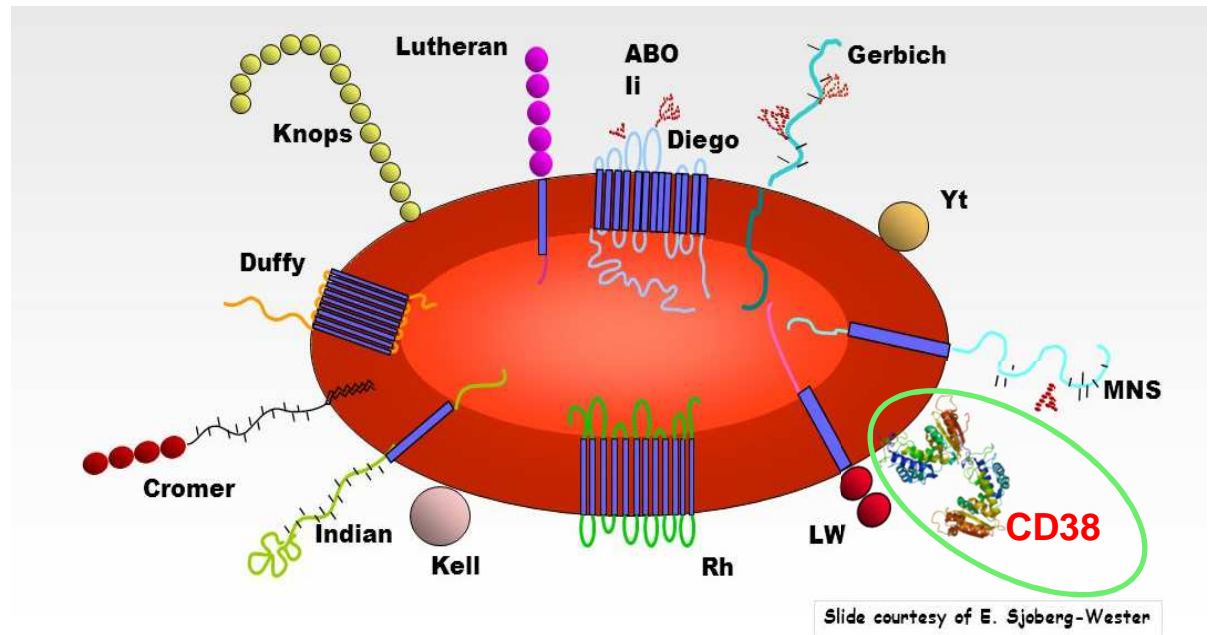
Daratumumab Anti-CD38

- Geneesmiddel om Multiple Myeloom (ziekte van Kahler) te behandelen.
- Monoklonaal IgG antistof tegen CD38.
- vanaf 2016 buiten studieverband beschikbaar
- wordt toegediend via een infuus / subcutaan.

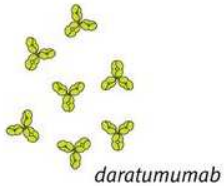




-
-
-
-

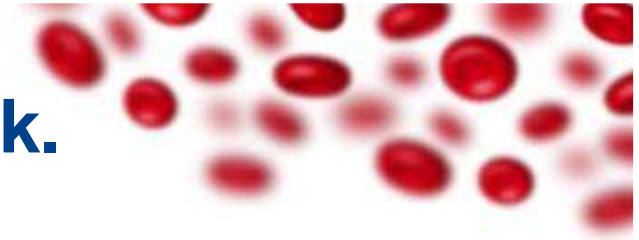


CD38 eiwit komt in geringe mate voor op erythrocyten:
Komt dus voor op de ery's van de patiënt, maar ook op de testery's.



Anti-CD38 stoort niet in de bloedgroep bepaling.

DARA en pretransfusie onderzoek.



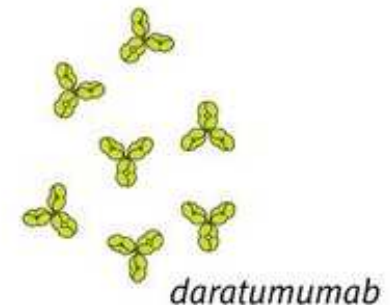
Anti-CD38 stoort niet in de bloedgroep bepaling.

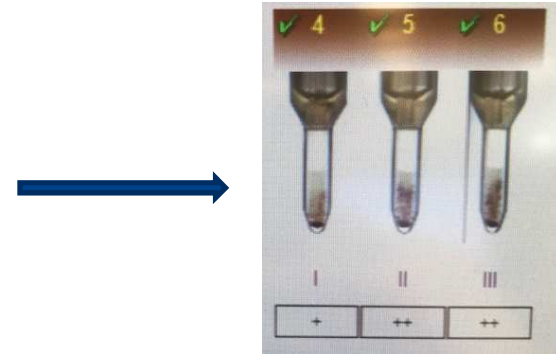
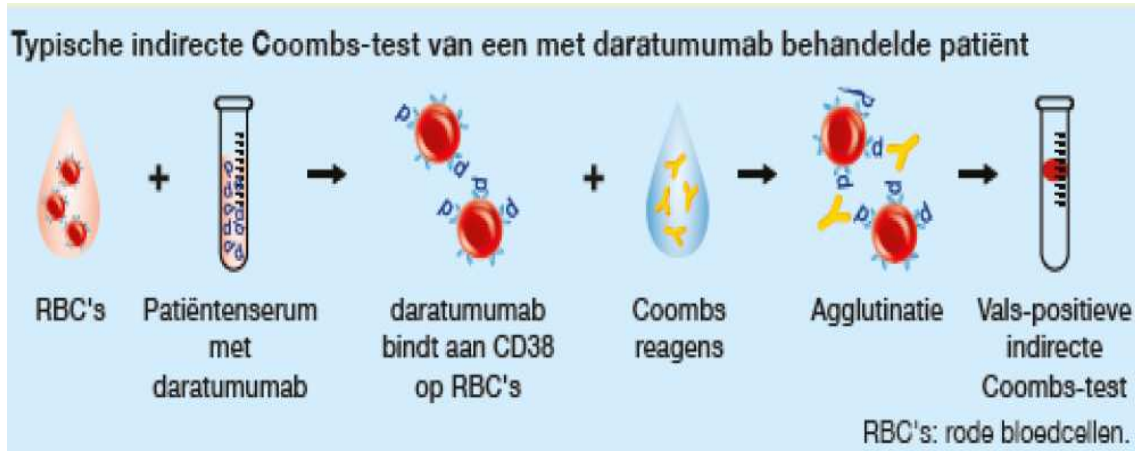
Anti-CD38 reageert in veel verschillende technieken.

- Buisjes (LISS-IAT, PEG-IAT, BSA-IAT)
- Kolom agglutinatie technieken (BioRad, Ortho, Sanquin, Griffols)
- Solid Phase

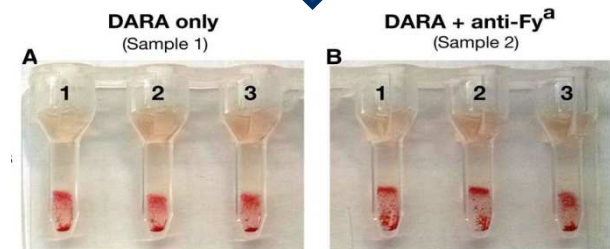
Negatieve reacties werden gevonden in

- 16°C screening
- Enzym screening





- 1+ tot 3+ reacties in standaard LISS kolomtechniek
- (Pan)positief uitgebreid testpanel (wisselend)
- negatieve autocontrole / positieve autocontrole
- negatieve DAT / positieve DAT
- hoge titer antistoffen
- 
- ± 40% patiënten krijgt transfusie (SIRIUS study)



Anti-CD38

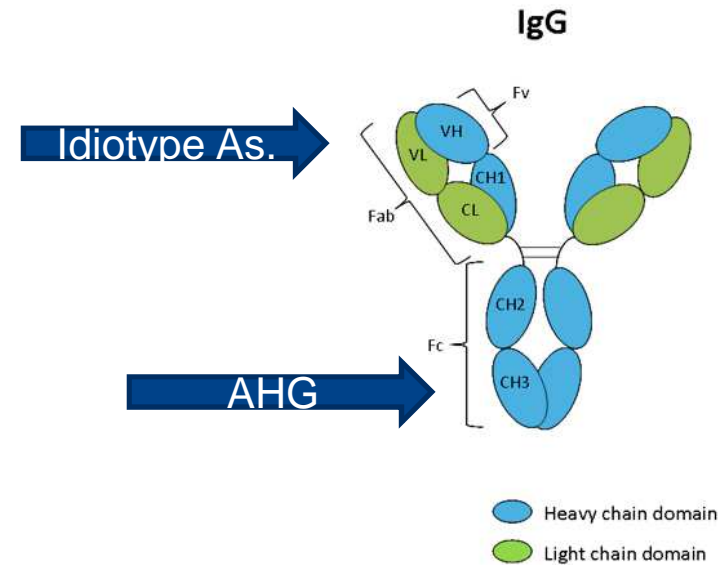
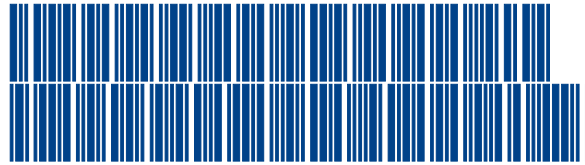
Aantoonbaarheid is afhankelijk van laatste toediening

Half waarde tijd is 21 dagen

Kolom testen bleven positief met een mediaan van 103 dagen (63-190)

Aantonen van de antistoffen is afhankelijk van:

- Laatste tijdstip toedienen DARA
- Gebruikte methode aantonen antistoffen
- Patiënt



- Neutralisatie van anti-CD38 door:
Toevoeging van losse CD38-antigenen aan serum/plasma patiënt → antistoffen kunnen niet meer binden aan testery's
→ niet commercieel verkrijgbaar! ❌
- Toevoeging van anti-CD38 idiotype antistoffen aan serum/plasma patiënt → de toegevoegde antistoffen binden aan de anti-CD38 antistoffen waardoor deze niet meer aan testery's kunnen binden
→ niet commercieel verkrijgbaar! ❌

Hoe op te lossen?

CD38 verwijderen van testcellen

Erythrocyten behandelen met DTT / AET

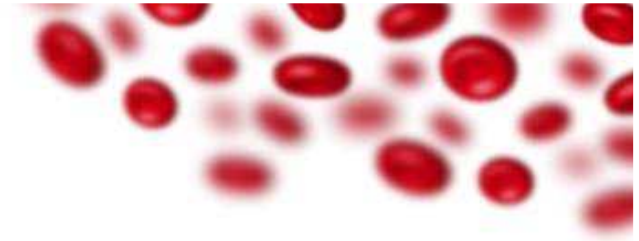
- Kost ongeveer 2 à 3 uur
- Vers behandelde cellen
- Controles!
- Kell systeem!

DaraEx

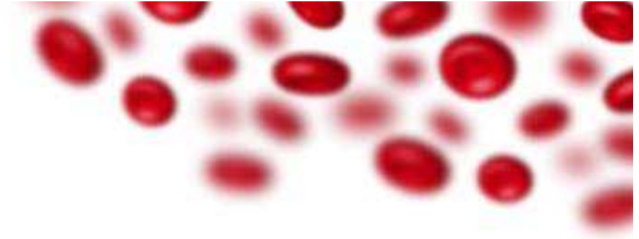
- Hoge kosten
- Veel controles meenemen
- Werkt niet altijd

Navelstreng cellen

- Geen CD38 aanwezig
- Geen screeningspaneel voorhanden



Publieks poll

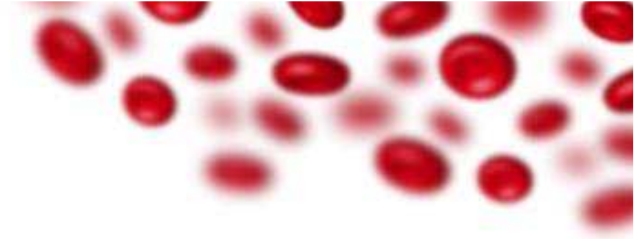


Welke screeningswerkwijze wordt binnen jullie laboratorium gehanteerd voor patiënten die een positieve IRA hebben ten gevolge van Daratumumab?

- A. Alleen standaard techniek en niet verder uitzoeken
- B. Screenen met (DTT/AET) behandelde cellen
- C. Opsturen naar referentie laboratorium
- D. Behandeling met DaraEX
- E. Screening met navelstreng cellen



Voormalige Werkwijze MUMC+

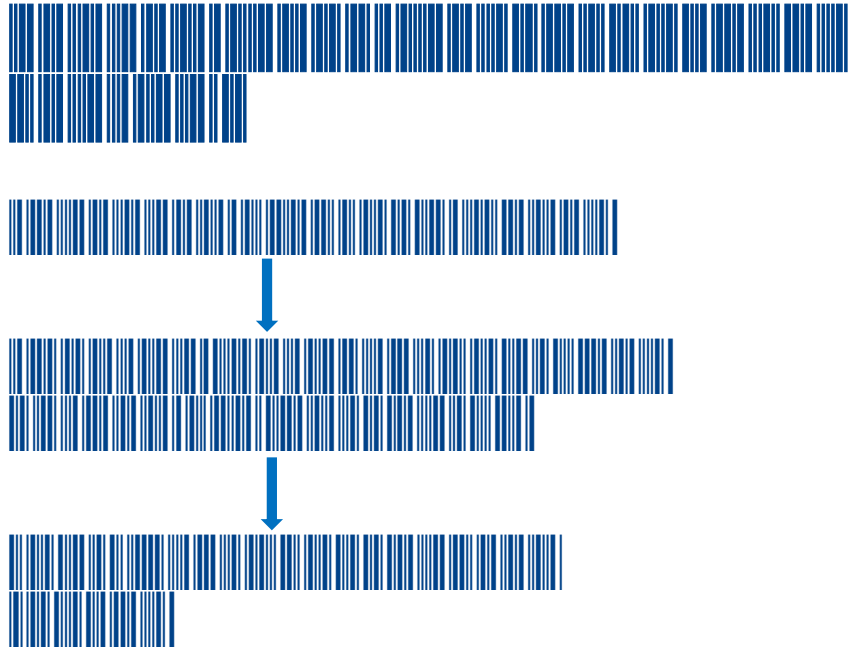


Vooraf aan 1^e toediening Daratumumab:

- Dient aangekondigd te worden door arts
- Type en Screen onderzoek
- Volledige antigeenbepaling (fenotype of genotype)
- Uitgebreid profylactisch beleid

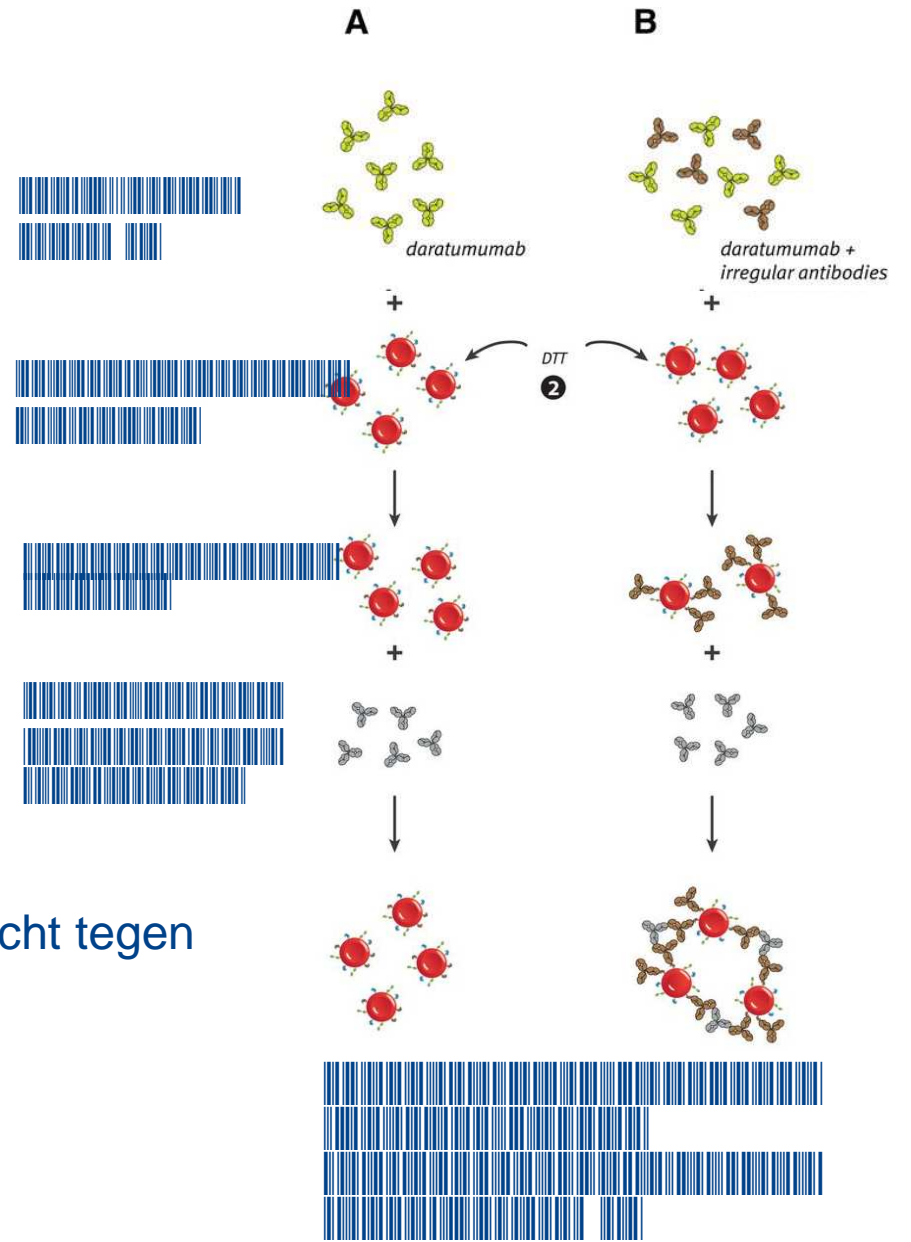
IRA pan positief t.g.v. Daratumumab:

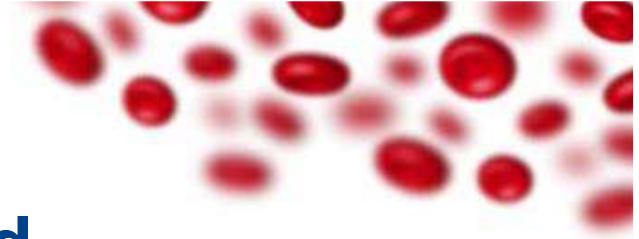
- Eenmalig uitgebreid onderzoek voor aantonen gebruik Daratumumab
- Testcellen en evt donorcellen behandelen met DTT (duur 2 à 3 uur)
- Volledig antigeencompatibel transfunderen



Denk eraan:

Kell systeem wordt vernietigd, antistoffen gericht tegen dit systeem worden niet meer gedetecteerd.



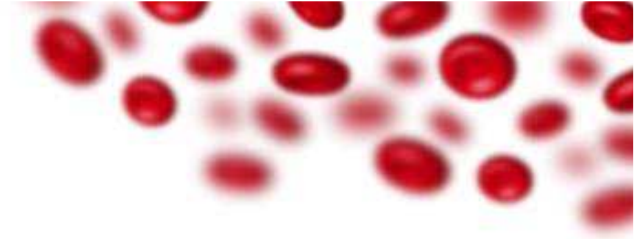


Nadelen voormalig MUMC+ beleid

- Kost veel tijd op het moment zelf
- DTT behandelde cellen zijn 24 uur houdbaar
- Patiënt moet vaak wachten of extra terug komen
- Veel uitgetypeerde EC's in voorraad
- Belastend voor Sanquin



dr. Jennita Slomp KC Medisch Spectrum Twente



ID-CellStab

- Bewaarmedium (Glycine bufferd saline)
- Erythrocyten blijven 4 weken stabiel na behandeling

Voordelen

- 1x per maand testerythrocyten DTT behandelen
- Lange houdbaarheid
- Minder arbeidsintensief

Procedure

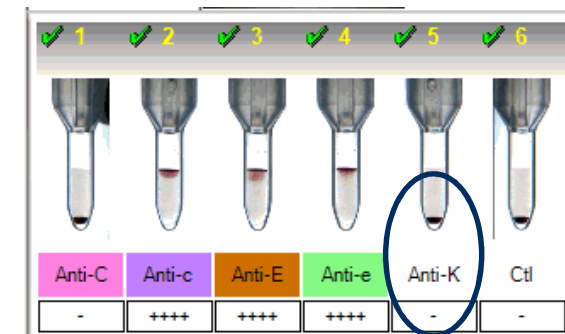
Verse testerythrocyten + 0,2 M DTT
Gebruiksklaar na bewerking ± 2 uur

Na behandeling 10 mL DTT behandelde
testerythrocyten in CellStab bewaarmedium

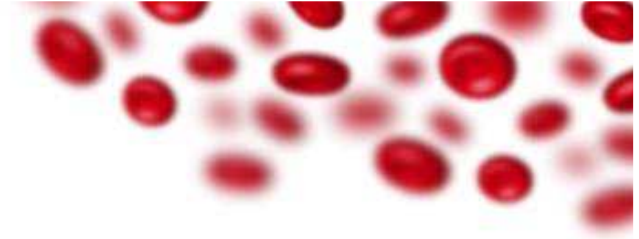


Controles na bewerking:

- Rhesusfenotype kaartje inzetten van K positieve screeningscel
K-antigeen dient na DTT behandeling afgebroken te zijn
- IRA van ingevroren serum, pos t.g.v. Daratumumab
Deze dient na DTT behandeling negatief te zijn
- Positieve controle → IRA zwakke anti-D controle
Anti-D moet aanwezig zijn



Publieks poll

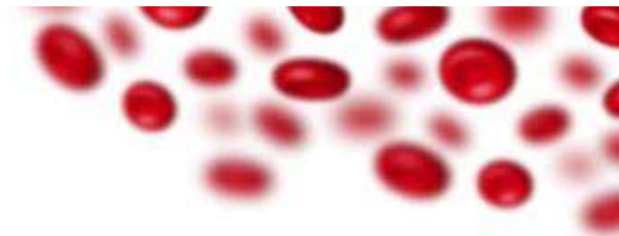


Welk transfusiebeleid wordt binnen jullie laboratorium gehanteerd voor de uitgifte van erythrocyten bij patiënten die een positieve IRA hebben ten gevolge van Daratumumab? (Meerdere antwoorden mogelijk)

- A. Volledig antigeen compatibel
- B. Compatibel voor de klinisch belangrijke antigenen (RhCE, Kk, Fy, Jk, MSs)
- C. Profylactisch RHFK compatibel transfunderen
- D. K negatief transfunderen
- E. Kp^a negatief transfunderen
- F. Altijd K-neg en daarnaast profylactisch RHF compatibel
- G. Transfusieadvies referentielaboratorium opvolgen



Nieuw beleid MUMC+



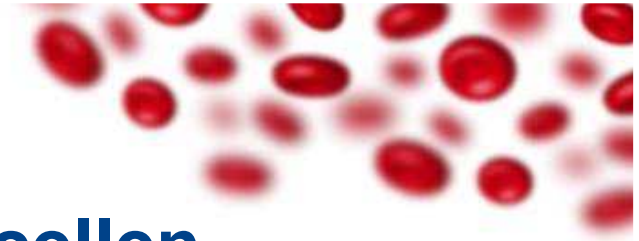
Vooraf aan 1^e toediening Daratumumab:

- Dient aangekondigd te worden door arts
- Type en Screen onderzoek
- Volledige antigeenbepaling (fenotype of genotype)
- Profylactisch beleid opstellen

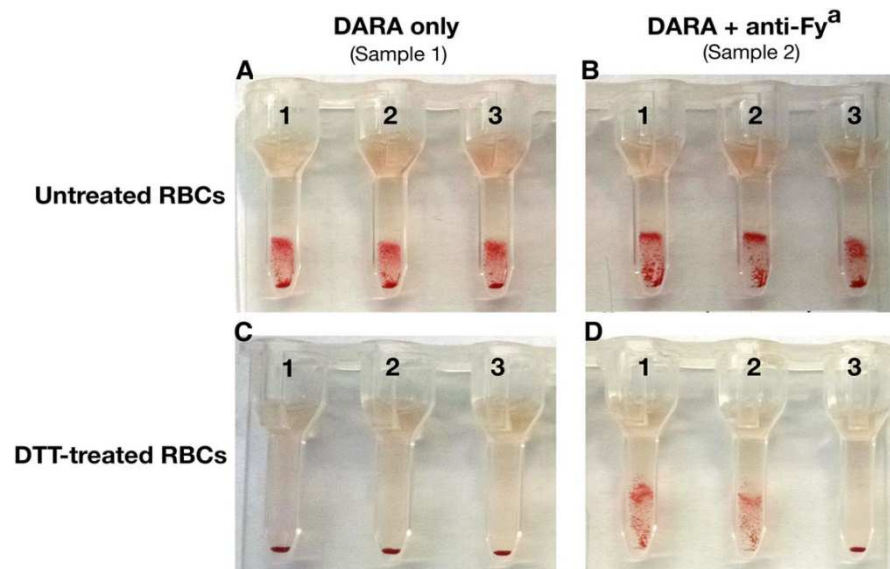
IRA pan positief t.g.v. Daratumumab:

- Eenmalig uitgebreid onderzoek voor aantonen gebruik Daratumumab (Handmatig!)
- IRA (handmatig) inzetten met DTT behandelde cellen
- Altijd K-neg transfunderen en RHF compatibel

Denk aan het meenemen van controles!!

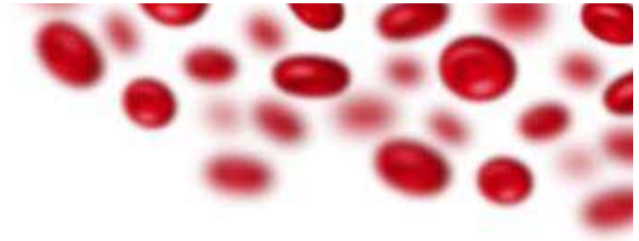


Resultaten met DTT behandelde cellen



Resultaat per patiënt afhankelijk
(zeer) soms nog zwak positief waarneembaar
Overleg!

Patiënten zijn onderverdeeld in 2 groepen

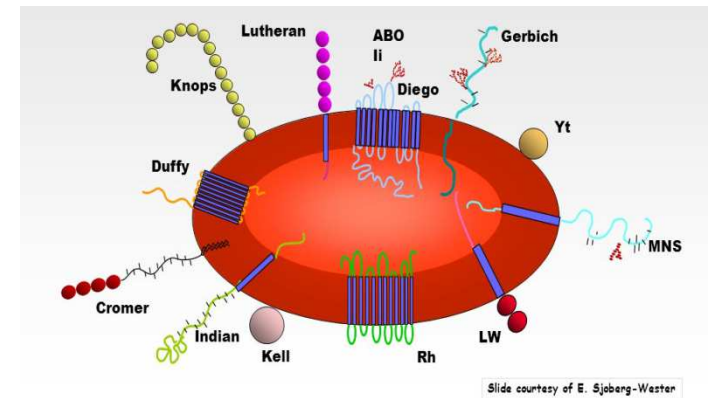


1. Patiënt met Type en Screen 'DARA' beleid

- Ira inzetten met DTT behandelde cellen, IRA dient neg te zijn
Neem een positieve controle mee
- Geen kruisbeleid
- Geef altijd K neg en RHF compatibel uit

2. Patiënt met kruisprotocol (historisch)

- Ira inzetten met DTT behandelde cellen, IRA dient neg te zijn
Neem een positieve controle mee
- Kruisen met DTT behandelde donorcellen
- Ira elke 72 u bepalen, kruisproeven 1x per week
- Geef altijd K, Kp^a negatief en RHF compatibel uit

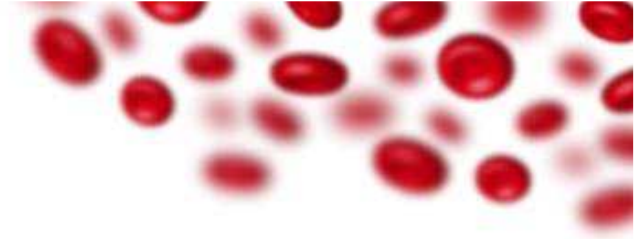


Waarom alleen K of K en Kp^a neg selecteren?

- Bij “Type en screen DARA” alleen K neg
- Bij kruisprotocol ook altijd Kp^a negatief

Denk aan verlies van Kell-systeem bij gebruik van DTT behandelde testery's → anti-K en anti-Kp^a niet aantoonbaar!

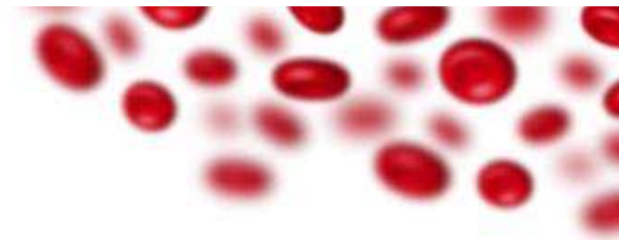
Voordeel nieuw beleid MUMC+



- Ondanks Daratumumab toch een negatieve screening
- Zelf indelen wanneer DTT behandeling plaatsvindt
- Minder uitgestelde transfusies
- Minder uitgetypeerde EC's in voorraad

Geen extra belasting op de uitgetypeerde voorraad erythrocyten van Sanquin.

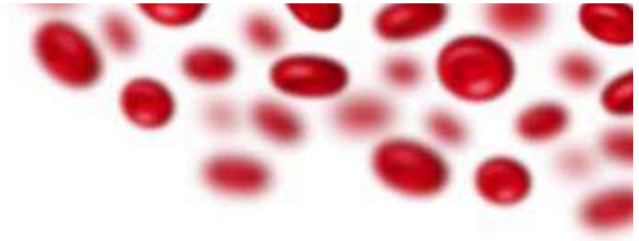
Volledige antigeentyping



- IRA na DTT behandeling niet negatief
- Antistoffen

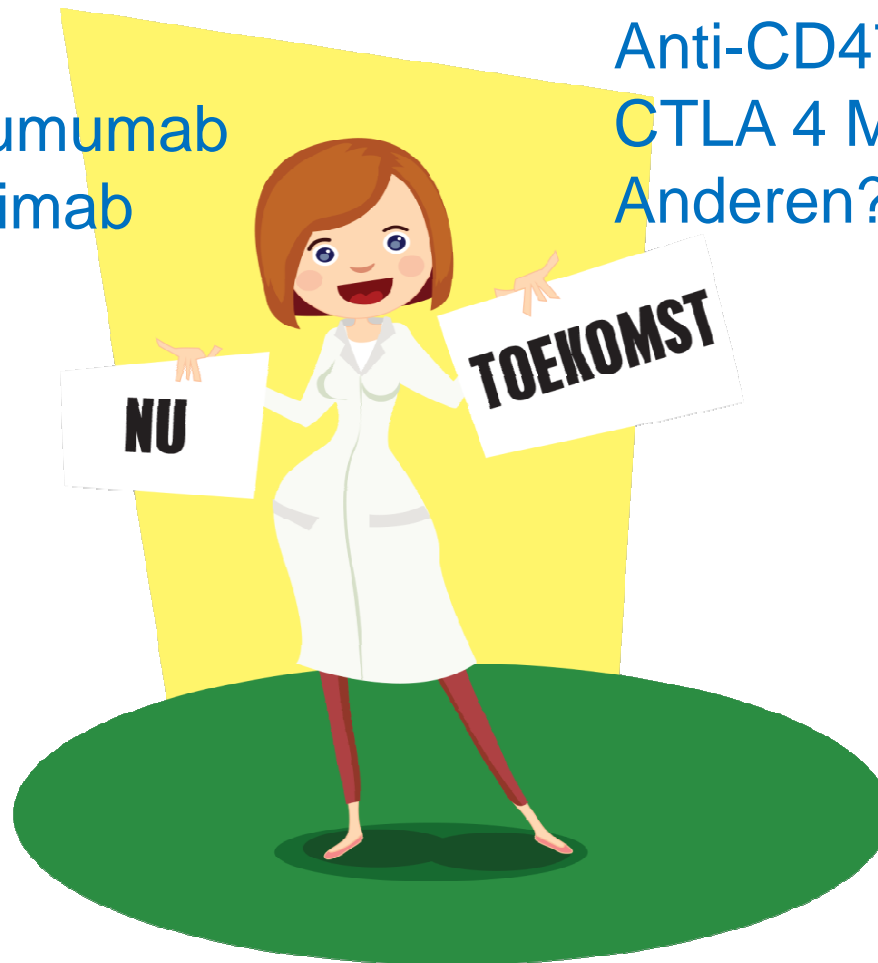
Mocht er onverhoopt toch nog een probleem blijven met de bepaling van de IRA dan kan er alsnog uitgeweken worden naar volledig antigeen compatibel transfunderen.

Mogelijk in de toekomst



Anti-CD38 Daratumumab
Isatuximab

Anti-CD47 (Hu5F9-G4)
CTLA 4 Mab (Ipilimumab)
Anderen?



Vragen

