

7[^]

Conferenza Nazionale dei Servizi Trasfusionali

Vicenza | 24-26 maggio 2023



Mitigazione dell'interferenza da anticorpi monoclonali anti-CD38: un nuovo approccio sierologico

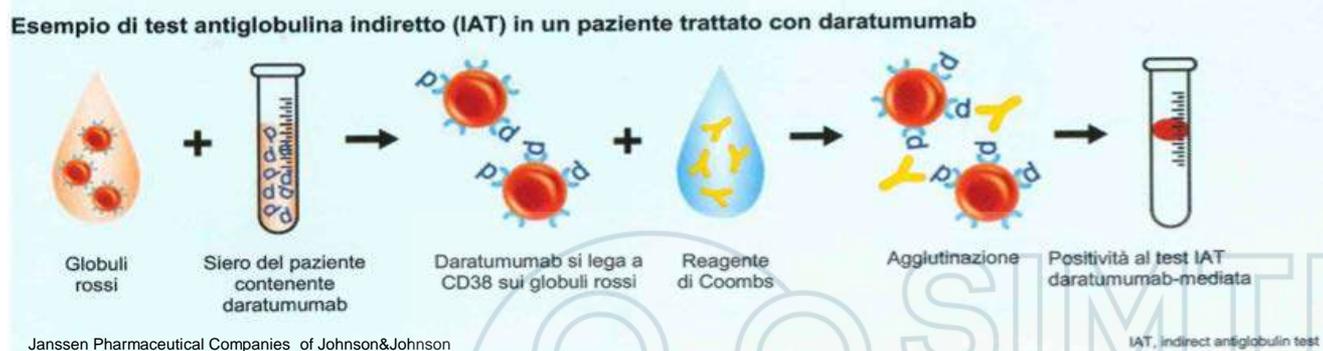
Erica Maiorana

AULSS 8 Berica

La sottoscritta,
in qualità di Presentatrice dichiara che *nell'esercizio della Sua funzione e per l'evento in oggetto, NON È in alcun modo portatrice di interessi commerciali propri o di terzi; e che gli eventuali rapporti avuti negli ultimi due anni con soggetti portatori di interessi commerciali non sono tali da permettere a tali soggetti di influenzare le sue funzioni al fine di trarne vantaggio.*



Interferenza da anti-CD38 nei test immunoematologici

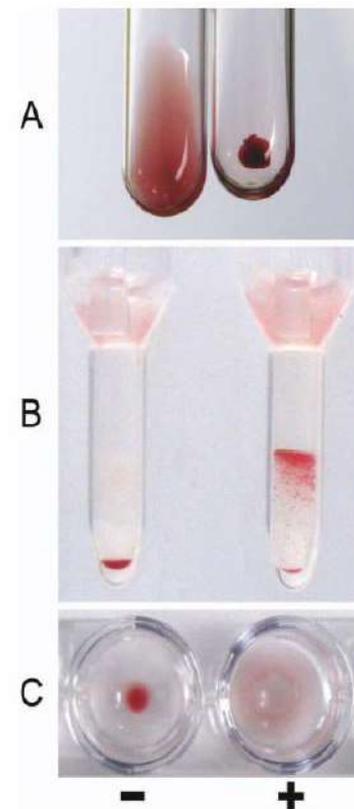


L'interferenza dovuta al DARA viene osservata per un periodo che va da 2 sino a 6 mesi successivi all'ultima dose di farmaco somministrato.

Tabella I

Indagine immunoematologica	Interferenza da DARA (anti-CD38)
Tipizzazione antigeni ABO/RhD	No
Tipizzazione altri antigeni eritrocitari	Si
Test di Coombs Diretto	No/Si
Screening anticorpale	Si
Identificazione anticorpale	Si
Immediate spin (ABO/RhD)	No
Cross-match sierologico	Si
Utilizzo tecniche di assorbimento	Si

Raccomandazioni per la gestione trasfusionale dei pazienti in trattamento con Daratumumab, Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia

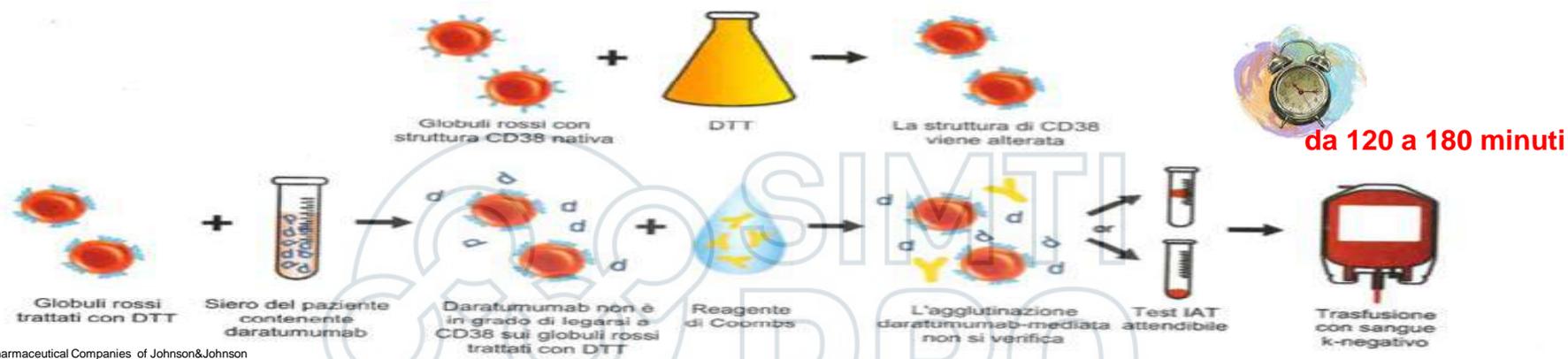


- A. Provetta
- B. Schedina
- C. Micropiastra/Fase solida

Resolving the daratumumab interference with blood compatibility testing

Claudia I. Chapuy, Rachel T. Nicholson, Maria D. Aguad, Bjoern Chapuy, Jacob P. Laubach, Paul G. Richardson, Parul Doshi, and Richard M. Kaufman

TRANSFUSION June 2015; Vol 55, 1545-1554



Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson&Johnson

Antigeni denaturati dal trattamento con DTT

Sistema	Antigeni	Rischio di Reazione Emolitica
KEL	K, k, Kp ^a , Kp ^b , Js ^a , Js ^b , altri	Immediata o ritardata, moderata o severa
DO	Do ^a , Do ^b , Hy, Jo ^a , altri	Immediata o ritardata, moderata o severa
YT	Yt ^a , Yt ^b	Ritardata (rara), moderata
KN	Kn ^a , Kn ^b	Nessuna
LU	Lu ^b in modo variabile, altri	Nessuna o moderata
LW	Lw ^a , Lw ^b	Ritardata, nessuna o moderata
IN	In ^a , In ^b , altri	Ridotta sopravvivenza eritrocitaria

ALLEGATO TECNICO-Procedura per il trattamento delle emazie con DTT e relativi test immunoematologici, Interpretazione dei risultati. Raccomandazioni per la gestione trasfusionale dei pazienti in trattamento con Daratumumab, Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia.

International validation of a dithiothreitol (DTT)-based method to resolve the daratumumab interference with blood compatibility testing. Chapuy et al. Transfusion 2016 Vol 56 p 2968

Nuove strategie di mitigazione (1)

Distinct effects of daratumumab on indirect and direct antiglobulin tests: a new method employing 0.01 mol/L dithiothreitol for negating the daratumumab interference with preserving K antigenicity (Osaka method)

Mika Hosokawa, Hirokazu Kashiwagi, Kotarsumitomo Nakayama, Mikiko Sakuragi, Mayumi Nakao, Tamayo Morikawa, Tomoko Kiyokawa, Hiroshi Aochi, Keisuke Nagamine, Hirohiko Shibayama, and Yoshiaki Tomiyama

TRANSFUSION December 2018; Vol 58, 3010

TABLE 1. Effects of 0.01 mol/L DTT and the AABB procedure on K antigen*

	x1	x2	x4	x8	x16	x32	x64	x128
No treatment	3+	2+	2+	1+	1+	w+	0	0
0.01 mol/L DTT	2+	1+	1+	w+	0	0	0	0
AABB	0	0	0	NT	NT	NT	NT	NT

* Anti-K antiserum was serially diluted and examined regarding its activity for RBC agglutination by tube testing.

NT = not tested.

“Using the Osaka method would mean trading the loss- of-Kell quality control indicator for the ability to detect Kell antibodies.”



60 minuti

Nuove strategie di mitigazione (2)

New method for overcoming the interference produced by anti- CD38 monoclonal antibodies in compatibility testing

Emma Castro Izaguirre, Maria del Mar Luis-Hidalgo, Luis Larrea Gonzalez, Cristina Arbona Castaño

Blood Transfus 2020; 18: 293

“The new DTT method adapted for gel testing is efficacious, simple and only adds 15 min over regular IAT. Pheno/genotyping before DARA treatment or transfusion of K negative RBCs may be unnecessary”

Table I - Titration of several antibodies against red blood cells untreated and treated with dithiothreitol 0.04mol/L

Antibody	Titre without DTT	Titre after DTT
Anti-K	32	16
Anti-k	16	16
Anti-Kp ^b	16	16
Anti-Lu ^b	8	8
Anti-Yt ^a	64	64
Anti-JMH	1	1



45 minuti

Nuove strategie di mitigazione (3)

Thirty-three-day storage of dithiothreitol-treated red blood cells used to eliminate daratumumab interference in serological testing

Henriette Lorenzen, Nadia Lone Akhtar, Maria Nielsen, Lea Svendsen, Pernille Andersen

Vox Sanguinis 2018; 113, 691

Table 4 Antibody identification performed on seven plasma samples with untreated panel cells on day 1 and with DTT-treated panel cells on day 33.
DTT treatment: 25 µl 0.2 M DTT, Sigma-Aldrich

Antibody	Panel	RBC1	RBC2	RBC3	RBC4	RBC5	RBC6	RBC7	RBC8	RBC9	RBC10	RBC11
Anti-D	Untreated	4+	4+	4+	-	-	-	-	-	4+	4+	4+
	DTT-treated	4+	4+	4+	-	-	-	-	-	4+	4+	4+
Anti-c	Untreated	3+	3+	-	3+	3+	3+	3+	3+	3+	-	-
	DTT-treated	3+	3+	-	3+	3+	3+	3+	3+	3+	-	-
Anti-E	Untreated	1+	1+	-	-	-	-	2+	-	-	-	-
	DTT-treated	1+	1+	-	-	-	-	2+	-	-	-	-
Anti-Jk ^a	Untreated	-	1+	-	-	1+	-	2+	W+	1+	-	2+
	DTT-treated	-	2+	-	-	3+	-	3+	2+	2+	-	3+
Anti-Fy ^a	Untreated	-	2+	2+	2+	2+	-	-	-	3+	2+	-
	DTT-treated	-	3+	3+	3+	2+	-	-	-	3+	3+	-
Anti-S	Untreated	-	-	3+	3+	2+	-	3+	-	3+	2+	-
	DTT-treated	-	-	3+	3+	2+	-	3+	-	3+	2+	-
Anti-s	Untreated	4+	4+	-	-	4+	4+	4+	4+	-	-	4+
	DTT-treated	3+	3+	-	-	4+	4+	4+	4+	-	-	4+



Metodo ELP

Lavaggi con **lavatore automatizzato** di emazie: screening test 3-5%, unità per il cross-match sierologico, pool controlli positivo (E+e+, E+e-) e negativo (K+k+, K+k-)

Distinct effects of daratumumab on indirect and direct antiglobulin tests: a new method employing 0.01 mol/L dithiothreitol for negating the daratumumab interference with preserving K antigenicity (Osaka method)

Mika Hosokawa,¹ Hirokazu Kashiwagi,² Kotarosumitomo Nakayama,¹ Mikiko Sakuragi,¹ Mayumi Nakao,¹ Tamayo Morikawa,¹ Tomoko Kiyokawa,¹ Hiroshi Aochi,¹ Keisuke Nagamine,¹ Hirohiko Shibayama,² and Yoshiaki Tomiyama^{1,2}

TRANSFUSION December 2018; Vol 58, 3003-3013

Trattamento degli eritrociti con DTT **0,2 mol/L** (50 μ GRC+200 μ DTT) ed incubazione, in provetta, a 37°C per 40 minuti

Resolving the daratumumab interference with blood compatibility testing

Claudia I. Chapuy,¹ Rachel T. Nicholson,¹ Maria D. Aguad,¹ Bjoern Chapuy,² Jacob P. Laubach,² Paul G. Richardson,² Parul Doshi,³ and Richard M. Kaufman¹

TRANSFUSION June 2015; Vol 55, 1545-1554

Lavaggi con **lavatore automatizzato**

Sospensione delle emazie e semina in **schedina anti-IgG,-C3d**

Stabilizzazione degli eritrociti pretrattati in DTT per **30 giorni** con **soluzione conservante**.

Thirty-three-day storage of dithiothreitol-treated red blood cells used to eliminate daratumumab interference in serological testing

Henriette Lorenzen, Nazia Lone Akhtar, Maria Nielsen, Lea Svendsen, Pernille Andersen

Vox Sanguinis 2018; 113, 686-693

Risultati

Il test di Coombs indiretto, eseguito con emazie test trattate con DTT da 30 giorni, ha mostrato esito concorde in termini di score e specificità a quello eseguito con emazie non trattate (Tab.1)

Emazie test trattate con DTT da 30 giorni e stabilizzate in soluzione conservante non hanno mostrato alterazioni nell'eliminazione dell'interferenza da anti-CD38

Tabella.1 Ricerca di anticorpi irregolari eseguita con emazie test trattate e non con DTT 0.2 mol/L su sieri a specificità anticorpale nota

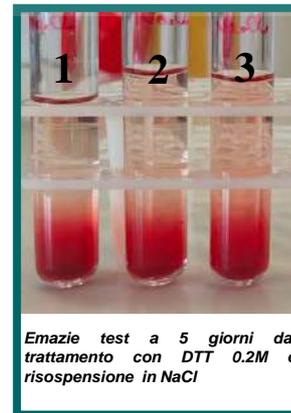
ID	Specificità anticorpo	GR non trattati	Giorno 1 GR trattati	Giorno 3 GR trattati	Giorno 7 GRC trattati	Giorno 15 GR trattati	Giorno 20 GR trattati	Giorno 30 GR trattati
CQI 2	Anti-Fya (1:8)	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+
CQI 4	Anti-D (1:8)	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+
PZ 1	Anti-D (1:16)	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+
PZ 2	Anti-D (1:128)	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+
PZ 3	Anti-C (1:16)	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+
PZ 4	Anti-c (1:16)	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+
PZ 5	Anti-E (1:16)	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+
PZ 6	Anti-E (1:32)	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+
PZ 7	Anti-e (1:8)	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+
PZ 8	Anti-Cw (1:32)	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+
PZ 9	Anti-M (1:8)	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+
PZ 10	Anti-S (1:16)	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+
PZ 11 (c-)	Anti-K (1:64)	3+	-	NT	NT	NT	NT	NT
PZ 12 (c-)	Anti-Kpa (1:8)	2+	-	NT	NT	NT	NT	NT

NT= non testato

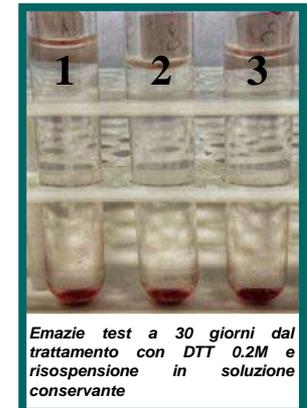


TCI in paziente in trattamento con anti-CD38 eseguito con emazie test non trattate con DTT (1-3), controllo positivo e negativo (4-5), TCI eseguito con emazie test trattate con DTT da 30 giorni e stabilizzate in soluzione conservante (6-8)

Riduzione dell'emolisi in vitro fino a 30 giorni dal trattamento con DTT 0.2 mol/L



Emazie test a 5 giorni dal trattamento con DTT 0.2M e risospensione in NaCl



Emazie test a 30 giorni dal trattamento con DTT 0.2M e risospensione in soluzione conservante

VANTAGGI **Conclusioni** SVANTAGGI

Riduzione Turn Around Time (TAT) da 180/120 a **30 minuti**



Denaturazione degli antigeni dei sistemi gruppoematici KEL, LU, DO, YT, KN, LW, IN



Possibilità di fornire risultati affidabili (presenza di controlli positivo e negativo) in tempistiche d'urgenza



Estensione dell'utilizzo dei pannelli di screening ed identificazione a 30 giorni dal trattamento con DDT



Parziale automazione e tracciabilità dei risultati pre e post applicazione della procedura



Metodo disponibile ed economico



SIMTI
PRO





GRAZIE PER L'ATTENZIONE!