

Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)
Sektion V: Immunhämatologie und Immungenetik

Empfehlung zum Vorgehen bei serologischen Störungen durch den therapeutischen monoklonalen Antikörper Daratumumab (Darzalex®)

01.07.2016

Hintergrund:

Daratumumab ist ein monoklonaler IgG-Antikörper, der vor kurzem 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 AB0-, 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 Alloantikörper 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).

Eine Möglichkeit ist die Verwendung DTT-behandelter Erythrozyten für die Antikörpersuche und Verträglichkeitsprobe (3, 4, 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 ohne erkennbare Reaktion des Patienten trans-

fundiert. 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.

Der folgende Befundtext ist nicht Teil der Empfehlung, er ist nur als Hilfestellung gedacht:

Ihren Angaben zufolge erhielt die Patientin in den letzten Wochen Daratumumab (Anti-CD38). Noch mehrere Monate nach der Gabe kann freies Daratumumab im Plasma den Antikörpersuchtest und die Verträglichkeitsprobe positiv reagieren lassen. Um dennoch klinisch relevante anti-erythrozytäre Alloantikörper erkennen zu können, wurden die Testerythrozyten mit Dithiothreitol behandelt. Danach war die Antikörpersuche negativ / positiv ...

Bei diesem Verfahren können Antikörper gegen Blutgruppenantigene des KEL-Systems nicht sicher ausgeschlossen werden (und weitere, die jedoch sehr selten auftreten oder keine klinische Relevanz haben). Bei Transfusionsbedarf empfehlen wir, Rhesusformel und K- und Kp(a)-kompatible Erythrozytenkonzentrate zu transfundieren.

Eine andere Möglichkeit, den Störungen durch Daratumumab zu begegnen, ist eine über die Rhesusformel und Kell hinausgehende antigenkompatible Versorgung. 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.

Literatur:

1. Oostendorp, M. et al.; When blood transfusion medicine becomes complicated due to interference by monoclonal antibody therapy; Transfusion 2015; 55:1555
2. Selleng, K.; Positiver indirekter Antihumanglobulintest durch Daratumumab – Strategien für die transfusionsmedizinische Versorgung; Transfusionsmedizin 2016; 6: 70-75
3. Chapuy, C.I. et al.; Resolving the daratumumab interference with blood compatibility testing; Transfusion 2015; 55:1545
4. <https://www.aabb.org/programs/publications/bulletins/Documents/ab16-02.pdf>
5. http://www.oegbt.at/wp-content/static/Richtlinien_Empfehlungen/OEGBT-Empfehlungen_Anti-CD38_Daratumumab_praetransfusionelle_Untersuchungen.20160404.pdf