

Interference nových léčiv v předtransfuzním vyšetření (první kazuistiky pacientů s léčivem Magrolimab)

11. ODBORNÁ IMUNOHEMATOLOGICKÁ KONFERENCE, Hradec Králové

Mgr. J. Králová¹, M. Králová¹, MUDr. V. Hanzíková²

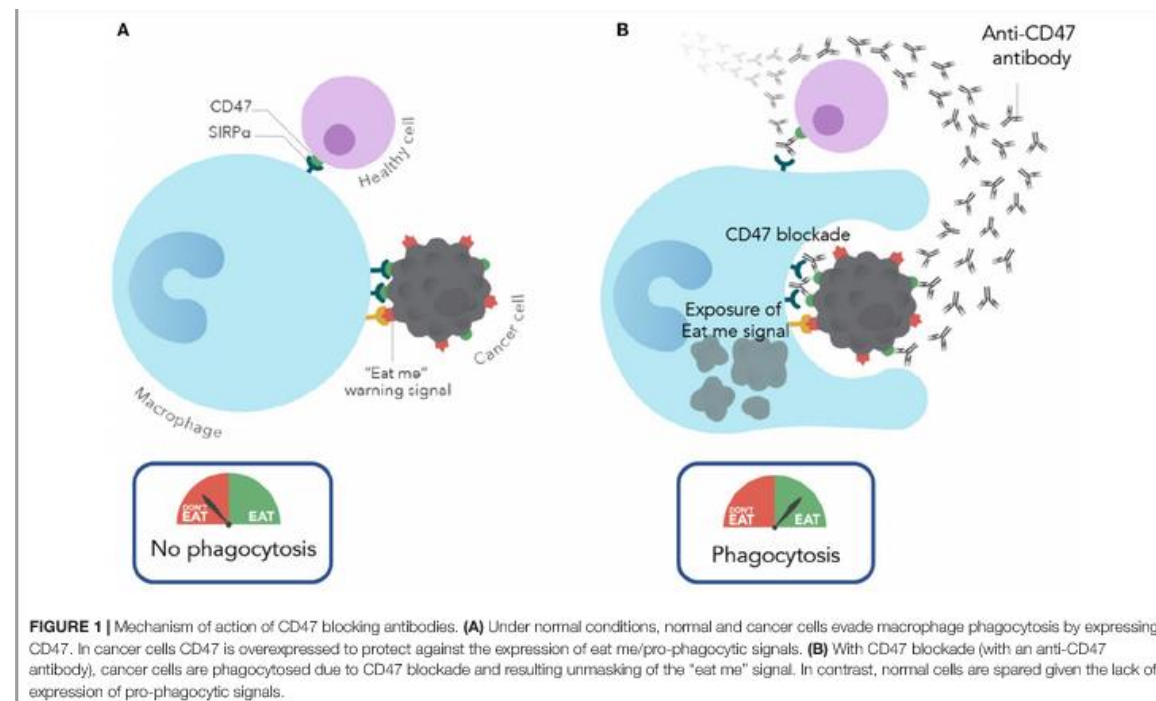
- 1. NRL pro imuno hematologii, ÚHKT, Praha**
- 2. FTO VFN, Praha**

ÚVOD

- Léčba hematologických malignit
- Cílené terapeutické monoklonální protilátky
- Potřeba pravidelné transfuzní podpory
- Interference s předtransfuzním testováním
- Použití narůstá -> podávání v běžné klinické praxi (DARATUMUMAB nebo ISATUXIMAB)
 - Anti-CD38
 - Mnohočetný myelom
 - Pozitivní NAT
 - Odstranění reakcí DTT, DaraEx
- Monoklonální lidská **anti-CD47** protilátka (třídy IgG4)
- Komerční název: **MAGROLIMAB**
- Hu5F9-G4
- Výrobce: Gilead (Tamiflu, Viread)

MAGROLIMAB - Mechanismus účinku anti-CD47

- Brání nádorovým buňkám uniknout fagocytóze makrofágů
- Zdravá buňka:
 - CD47 („Don't eat me“)
- Nádorová buňka:
 - Molekuly GP, PtdSer, .. („Eat me“)
 - CD 47 („Don't eat me“)



MAGROLIMAB - Použití

- Aktuálně v USA 18 studií (Registr klinických studií, USA)
 - <https://ichgcp.net/cs/clinical-trials-registry/research/list?intr=Magrolimab>
 - Většinou hematologické malignity (myeloidní leukemie, Non-Hodgkin, MM, MDS)
 - U MM lze i kombinace Daratumumab+Magrolimab
 - Dále některé typy karcinomů (prsu, spinocelulární, kolorektální, ..)
- ČR:
 - Začínají studie
 - Zatím pro hematologické diagnózy (AML, MM)

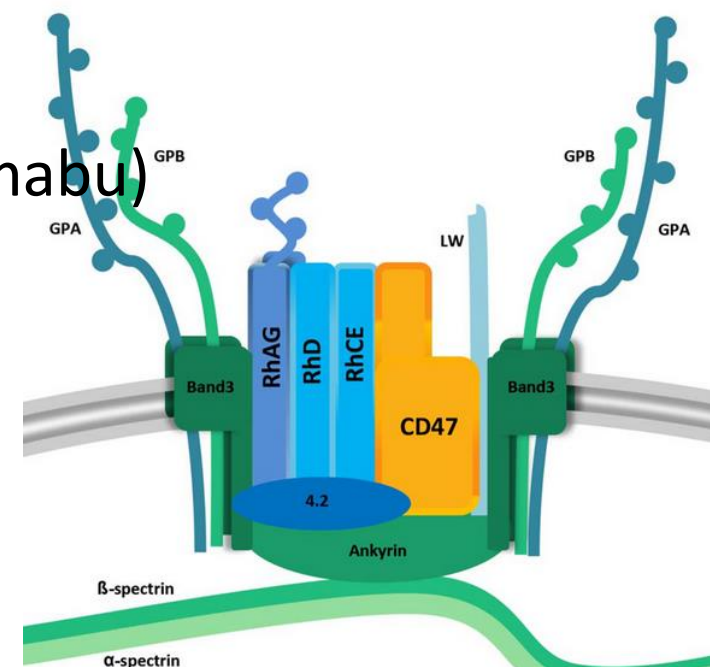
Interference v předtransfuzním vyšetření..

..První články

- **Monoclonal anti-CD47 interference in red cell and platelet testing**

- Transfusion, Prosinec 2018
- Randall W. Velliquette et. al.

- CD47 exprimován na erytrocytech a trombocytech
- Interference s podaným anti-CD47 (obdoba Daratumumabu)
- Součást Rh komplexu
 - Největší exprese u haplotypu cde/cde
 - Nejnižší exprese u RhCE (D — —) a Rh_{null}
- Nereaguje při použití Anti-IgG (Immucor) a v Capture
- Lze odstranit opakovanou adsorpcí



Doporučení (Září 2022, Internal Medicine Journal)

- <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/imj.15934>
- TAN, Michelle, Nicole ZACHER, Rae FRENCH, Marija BOROSAK, Samantha LENNARD, Annette LE VIELLEZ, Simon BENSON a James DALY. Guidance for transfusion management in patients receiving magrolimab therapy (anti-CD47 monoclonal antibody). *Internal Medicine Journal* [online]. 2022, 52(12), 2165-2171 [cit. 2023-01-06]. ISSN 1444-0903. Dostupné z: doi:10.1111/imj.15934
- **Guidance for transfusion management in patients receiving magrolimab therapy (anti-CD47 monoclonal antibody)**
- Interference:
 - **ABO (falešně pozitivní reakce aglutininů)**, popisovány i změny při vyšetření Ag
 - **Screening: 3-4+ panreaktivita s AGH**
 - Někdy pozitivní PAT a AC (slabší reakce, spíše negativní)
 - ½t rozpadu je 13 dní (doba přetrvání interferencí nejasná)
 - Hemolytická anémie (většinou po prvních dávkách), pokles Hgb
 - Možná trombocytopenie – některé pracovní skupiny popírají

Doporučení (Září 2022, Internal Medicine Journal)

Před zahájením léčby

- **Předtransfuzní vyšetření**

- Minimálně 2 týdny před zahájením léčby
- Skupina ABO a typování RhD
- Screening a identifikace protilátek; PAT
- Fenotypizace nebo genotypizace pro Rh (DCcEe), Kk, Jka, Jkb, Fya, Fyb, S a s
 - Fenotyp (pokud nebyla v předchozích **3 měsících** žádná transfuze)
 - Genotyp (pokud je nedávná transfuze nebo PAT pozitivní)
- Laboratoř informuje oš. lékaře o (ne)snadnosti zajištění kompatibilních přípravků pro daného pacienta

Tuto informaci zjišťuje a ověřuje lékař indikující vyšetření pacienta

- **Pacienti by měli dostat kartu**

- Krevní skupina ABO/RhD, ev. další znaky
 - Známé protilátky proti červeným krvinkám
 - Název zkušebního léku
 - Kontaktní údaje laboratoře provádějící základní testování
- Do laboratorního informačního systému by mělo být také vloženo upozornění, že pacient dostává terapii Magrolimabem (anti-CD47)
 - **Indikace k podání transfuzního přípravku ideálně >48 hod předem**
 - Nepodávat TP ve stejný den, kdy je podáno léčivo -> riziko potransfuzní reakce

Transfusion Alert Card

THIS PATIENT IS RECEIVING MAGROLIMAB THERAPY (ANTI-CD47 MONOCLONAL ANTIBODY) FOR THE TREATMENT OF

PLEASE PROVIDE LOCAL BLOOD BANK WITH A COPY OF THIS CARD. NOTIFY BLOOD BANK URGENTLY IF TRANSFUSION MAY BE REQUIRED

Dear Healthcare Provider,

ABO typing may show inconclusive results in patients receiving magrolimab. Antibody screen may show positive results due to interference, even in the absence of clinically significant RBC antibodies.

If emergency transfusion is required, uncrossmatched group O red cells can be issued as per local institutional policies.

Name: _____ D.O.B: _____

Address: _____

ABO/RhD group: _____

Known red cell antibodies: _____

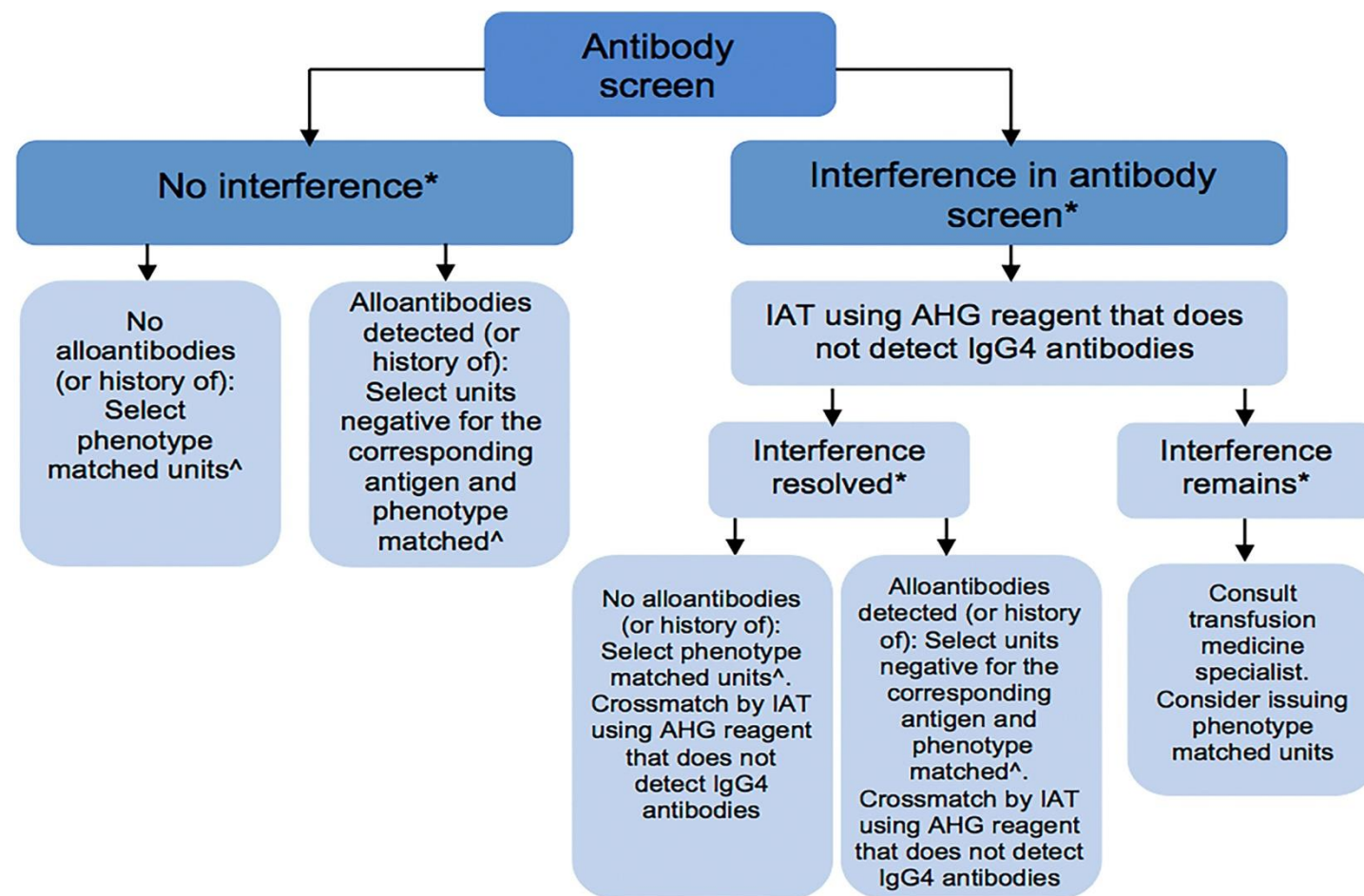
Contact details of laboratory where pre-transfusion blood tests were performed:

NOTE: Information above is an alert only and does not replace transfusion laboratory investigations. Please liaise with initial testing laboratory for correspondence.

Doporučení (září 2022, Internal Medicine Journal)

Předtransfuzní vyšetření

- ABO -> riziko falešně pozitivních reakcí v zadní řadě
- Screening protilátek v NAT -> 3-4+
- **Použití AGH, které nedetekuje IgG4 (Anti-IgG Immucor)**
- **Opakovaná alo-adsorpce** (4-6 opakování)
 - Dárcovské erytrocyty ošetřené enzymem
 - **Bez použití PEG!!** Riziko falešně negativních reakcí (precipitace)
- **Vybírat co nejvíce kompatibilní v Rh-Kell, Kidd, Duffy, Ss, ..**
 - Priority: ABO > Rh (DCcEe) > K > Jk > Fy > Ss



*'Interference' refers to moderate to strong panagglutination, typically encountered with magrolimab.

^Crossmatch red cell units in accordance with ANZSBT *Guidelines for Transfusion and Immunohaematology Laboratory Practice, 1st Edition, Revised Jan 2020.*⁽¹⁸⁾

První kazuistiky

Kazuistika č. 1

Dvojitě zaslepená studie – není přístup k některým informacím

- Žena, Dg: AML (C 920)
- Před zařazením do studie Magrolimab vyšetřen fenotyp i genotyp
 - KS: O RhD pozitivní
 - Fenotyp: CcD. ee, Cw-K-
 - Genotyp: CcD. ee, Cw-K-, Jk(a+b+), Fy(a+b-), MNSs
- Screening anti-ery, -leuko, -trombo protilátek -> NEGATIVNÍ
- Vydávány TP ERD – kompatibilní (6 T.U.)
 - 2x Plazma -> lehká alergická reakce

Kazuistika č. 1: po zahájení studie Magrolimab

- SCR protilátek v NAT pozitivní - vše na 2+ (enzym negativní)
- Autokontrola: 2+
- PAT pozitivní: IgG (2+)
- Capture SCR: negativní



Test Results

echo

UHKT - U nemocnice 1, Praha 2

Instrument ID: ECHO 00077 Instrument name: Galileo 00077

Report generated: Friday, November 25, 2022 11:56

Test name	Screen	Software version	2.1.0.48
Operator	kralova	Assay version	1.7ENOQC
Batch number	14836	Instrument ID	ECHO 00077
Profile name	Screen	Instrument name	Galileo 00077

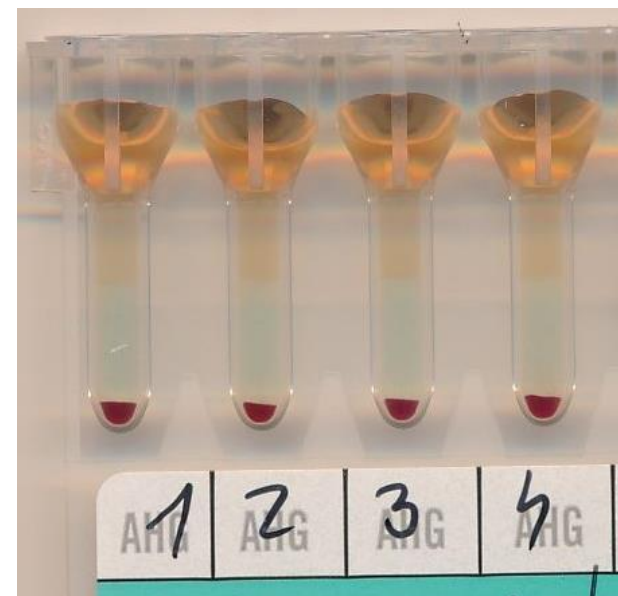
Results - Screen

Sample ID	Interp.	Flags	Screen 1	Screen 2	Screen 3	Pos Ctrl
	Negative	*	0	0	0	4+

IMMUCOR

Kazuistika č. 1 po zahájení studie Magrolimab

- Vysyceno dárcovskými erytrocyty -> SCR negativní
 - Kompatibilní v Rh-Kell-Kidd-Duffy
 - Genotyp pacienta: CcD.ee, Cw-K-, Jk(a+b+), Fy(a+b-), MNSs
 - Nativní
 - Bez použití PEG
 - 5x opakování
- Zkumavkový NAT:
 - Polyspecifické AGH: pozitivní (2+)
 - Monospecifické (Immucor, Anti-IgG): negativní



Kazuistika č. 1 po zahájení studie Magrolimab

- Od této chvíle vydávány TP s pozitivním TK
 - 8 T.U. ERD (poslední 8.12.2022)
 - 4 T.U. TAD
- Aktuálně Hgb kolem 90 g/L, Plt 125 -> zatím bez potřeby dalších TP

Kazuistika č. 2

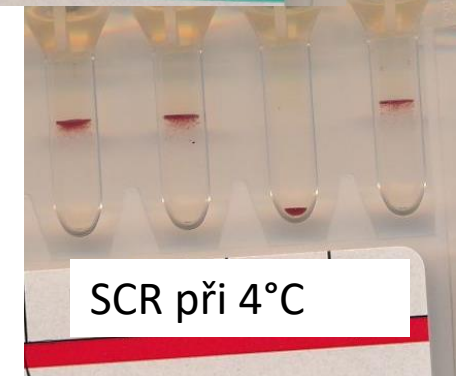
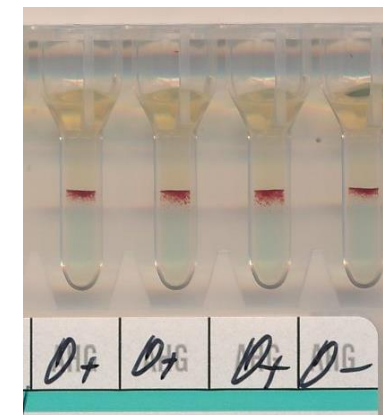
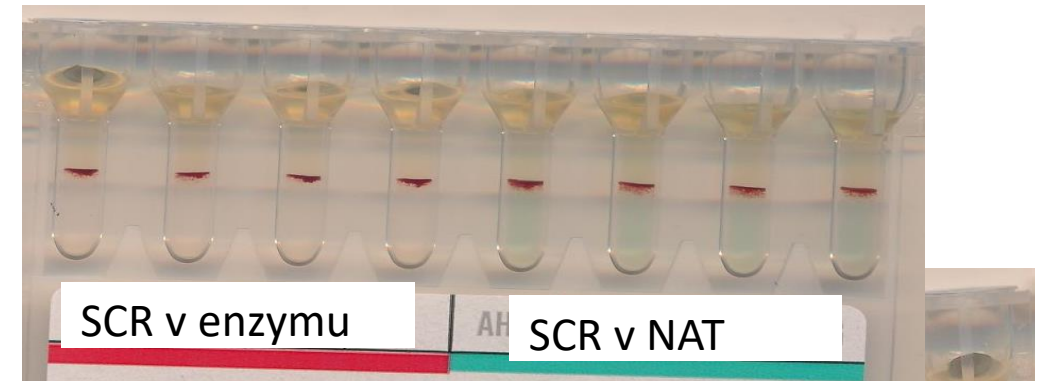
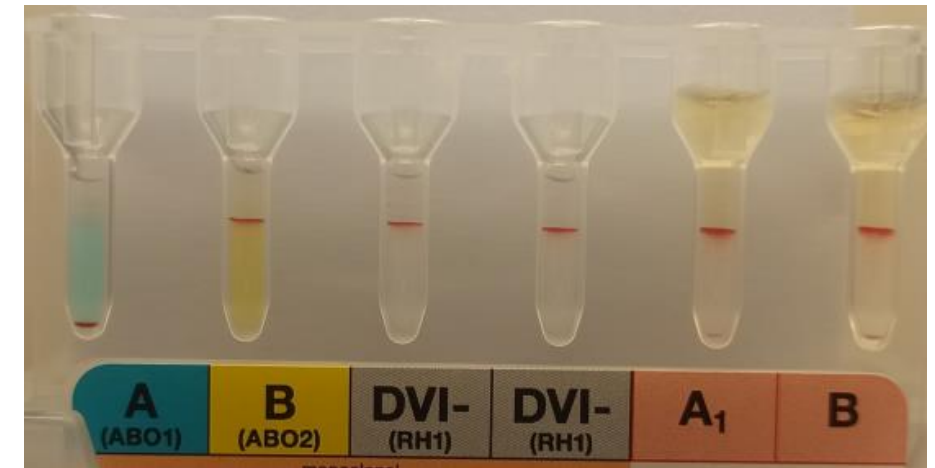
- Žena, Dg: Mnohočetný myelom (C 900) – od r. 2004
- Do současnosti celkem 8 linií léčby (6.linie: Darzalex)
- V NRL poprvé v srpnu 2018:
 - Předchozí pracoviště (jiné než VFN) - výsledky: B pozit; CcD.Ee, Cw-K-, Jk(a+b+)
 - V NRL:
 - NAT: 2-3+, enzym 1+
 - Autokontrola: sl+
 - PAT: pozitivní (IgA 3+, IgG, C3c a C3d negativní)
 - Capture SCR: 2+
 - Zkumavkový NAT: negativní
 - Závěr: Pozitivní reakce susp. v důsledku primárního onemocnění (paraprotein)
 - Doporučení: Dle Rh-Kell fenotypu; kompat. v NAT (zkumavkový test)
- Dotaz na léčbu monoklonálními protilátkami (Darzalex): není léčena těmito přípravky
 - Zpětně dohledáno v systému VFN: aplikace Darzalex od **11.5. do 22.6. 2018**
- Ve VFN v průběhu léčby ani po ní předtransfuzní vyšetření nepožadováno/bez TRF

Kazuistika č. 2 před aplikací nové léčby

- V říjnu 2022 zařazena do studie Magrolimab:
 - SCR i PAT negativní
 - Genotyp: CcD.Ee Cw-K- Jk(a+b+), Fy(a+b-), MNSs
 - 26.10.2022 podány 2 T.U. B+ -> bez komplikací, negat. SCR i TK
- Magrolimab:
 - Studie GILEAD (Magrolimab – v rameni s Kyprolisem + Dexametasonem)
 - C1 1,8,12,22,29;
 - C2 1,8,15,22;
 - C3 + 1+15
 - 1. dávka: 2.11.2022 (1 mg/kg)
 - 9.11.2022 SCR negativní, 2x TK negativní (ale nepodány)
 - 2. dávka: 9.11.2022 (30 mg/kg)
- 16.11.2022 požadavek na 2 T.U. (statim) -> SCR 3+, TK 3+, PAT negativní
 - Vyšetření aglutininů pozitivní i s anti-B
 - Pokles Hgb během 2 týdnů z původních 123 g/L na cca 80 g/L

Kazuistika č. 2 po aplikaci, odběr 16.11.

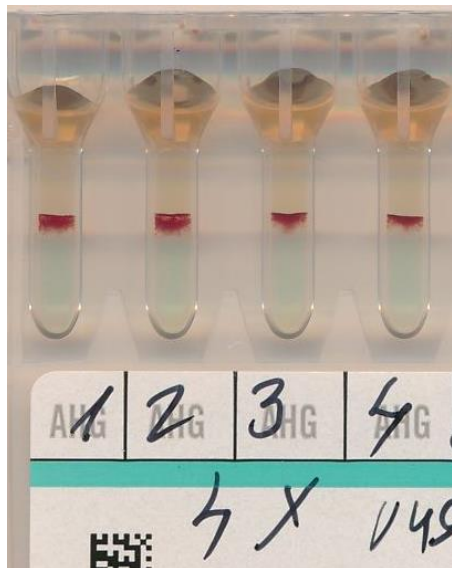
- ABO: aglutininy -> vše pozitivní
- SCR pozitivní v NAT, enzym, 4°C
- Autokontrola: negativní
- PAT: negativní
- Capture SCR: negativní
 - TK: neg- > 1+ -> 2+
 - Stejně ery v gelu: vše 4+



Results - Screen

Sample ID	Interp.	Flags	Screen 1	Screen 2	Screen 3	Pos Ctrl
	Negative	*	0	0	0	4+

Kazuistika č. 2 po aplikaci, odběr 16.11.



- Syceno dárcovskými erytrocyty -> SCR pozitivní (4+)
 - Kompatibilní v Rh-Kell-Kidd-Duffy
 - Genotyp pacienta: CcD.Ee, Cw-K-, Jk(a+b+), Fy(a+b-), MNSs
 - Nativní
 - Bez použití PEG
 - 4x opakování
- Zkumavkový NAT:
 - Polyspecifické AGH: pozitivní (4+)
 - Monospecifické (Immucor, Anti-IgG): pozitivní (2+)
- DaraEx: nativní i vysycené -> vše pozitivní (4+)
- 18.11.2022 podány 2 ERD lab. inkompatibilní dle Rh/Kell/Kidd/Duffy/MNS, též raději Lu(a)neg., Le(a)neg.

Kazuistika č. 2 po aplikaci, odběr 23.11.

- SCR v Capture: pozitivní
- Porovnání SCR v rozmezí 7 dnů (odběr z 16.11. a 23.11.):
 - Oba pozitivní (i ten původně negativní)
 - Není rozdíl mezi použitím séra nebo plazmy

Results - Screen

Sample ID	Interp.	Flags	Screen 1	Screen 2	Screen 3	Pos Ctrl
<u>11 18</u>	Positive	*	2+	1+	2+	4+
						
<u>11 23</u>	Positive	*	2+	1+	2+	4+
						

Kazuistika č. 2 závěr a doporučení

- Závěr:
 - Nespecifické reakce v gel-NAT v.s. jako důsledek terapie monoklon. protilátkami
 - Reakce se nepodařilo vysytit ani odstranit použitím diagnostika Anti-IgG(Immucor)
 - Zk. compatibility i ostatní vyš. budou pozitivní
 - Podávat TP bez antigenů, proti kterým by mohla tvořit protilátky
- Doporučení pro transfuze:
 - Dle Rh-Kell, ev. Duffy (Fyb-); s co nejslabší reakcí ve zk. compatibility
- TRF terapie:
 - Po 2-3 týdnech 2 T.U.
 - ERD lab. inkompatibilní dle Rh/Kell/Kidd/Duffy/MNS, též raději Lu(a)neg., Le(a)neg.
 - Od 16.11. podáno: 10 T.U. ERD

Shrnutí

- Při záchytu panreaktivity ve SCR/ID vyšetřit PAT, autokontrolu
- Pokud jsou PAT, AC negativní nebo slabě pozitivní -> možné interference způsobené léčbou
- Léčba monoklonálními protilátkami
 - Daratumumab/ev. Isatuximab -> interference -> umíme řešit
- Nové léčivo/studie: MAGROLIMAB
 - Hematologické malignity (ev. solidní tumory)
 - Mělo by jít vysytit bez PEGu / použít Capture / Anti-IgG od Immucor
- Komunikace s hematologi – informace o léčbě
- Vyšetřit IH (KS, screening, typování Ag) pacienta před podáním léčby
- Doporučený postup (?)
- Pacient léčený monoklonální protilátkou se může objevit KDEKOLIV!!
- Cílené dotazy z KB/TO na kliniku
 - Vč. historie léčby v předchozích měsících (interference přetrvávají)
- Vydáváte svým pacientům kartičky/průkazky o prokázaných protilátkách?

Žádanka o vyšetření v Referenční laboratoři pro imunohematologii -ERYTHROCYTY, tel.: 221977340			
 ODDĚLENÍ IMUNOHEMATOLOGIE U Nemocnice 1, 128 20 Praha 2, budova F vedoucí odd: MUDr. Písačka Martin tel:221977205		(Vypíňuje LABORATOŘ !!!) Materiál převzat z předložené LP :	
Identifikace vyšetřované osoby		Čas dodání :	Datum dodání 20
Příjmení		*vyplňte u cizinců pojištěných v ČR	
Jméno	Pohlaví ☐	Datum narození*	
Rodné číslo		Číslo pojištěnce*	
Diagnóza	Pojišťovna	** u cizinců nepojištěných v ČR dodejte souhlas domovské pojišťovny a vyplněný formulář E112	
Druh primárního vzorku	krev	Datum odběru:	Čas odběru:
Požadováno pro			
☐ Komplikace při identifikaci protilátek* ☐ Komplikace při zkoušce kompatibility* ☐ Titrace ☐ Vyšetření před HSCT (příjemce/dárce) ☐ Vyšetření po HSCT Datum HSCT:		☐ Komplikace při určování skupiny ABO ☐ Komplikace při určování Rh(D) ☐ Komplikace při určování dalších antigenů ☐ Přímý Coombsův test (PAT) ☐ Donath-Landsteiner test (PO OBJEDNÁNÍ) ☐ Jiné důvody (HON, potransfuzní reakce, ... atd.)	
*(v případě potřeby vyšetření HLA protilátek, ev. vysycení séra)			
Výsledky vašich vyšetření			
ABO		Reakce nepravidelných protilátek (prostředí, síla, titr aj.) - přiložte kopie vašich výsledků	
Rh fenotyp		Pacient nesouhlasí:	
Další antigeny		☐ s vyšetřením DNA ☐ s uskladněním DNA	
Imunohematologická anamnéza		Medikace (vč. anti-D profylaxe a biologické léčby)	
Labor.imunohem. nálezy v anamnéze		Těhotenství (počet,HON), týden současného těhotenství	
Transfuze (počet, data posledních)			
Identifikace zadavatele		Požadované vzorky	
Vyšetření účtovat na		Viz laboratorní příručka	
IČP	Odbornost	min. 10 ml srážlivé krve 5-10 ml nesrážlivé krve (EDTA)	
Výsledek odeslat na		Při HON zasílejte:	
Adresa		Vzorky matky: 5 ml srážlivé + 5ml EDTA Vzorky otce: 5 ml EDTA	
Souhlasím se zasláním výsledků v elektronické podobě na pracovní emailovou adresu. Souhlasím ano ne email:		Při kompat. problémech: inkompatib. i komp. vzorky	
Poučení: Emailové adresy mohou být pouze jmenovitě vztahované ke zdravotnické organizaci (např. jan.novak@nemocnice.cz). Výsledky jsou zasílány ve formátu *.pdf a jsou zahaslované. O způsobu zabezpečení budete informováni na vámi uvedený email.		Pro Donath-Lansteiner test: 5-10 ml nesrážlivé krve	
Razítko, jméno a podpis lékaře		Při potransfuzní reakci: vzorky před a potransfuzní a z inkriminované TU a popřípadě dalších TU podaných v posledních dnech	
V případě nedodržení požadavků na vzorky laboratoř nezaručuje kompletní došetření nálezu			
JE NUTNO ZAJISTIT DODÁNÍ VZORKŮ PŘÍMO DO LABORATOŘE			

Od dubna 2022 jsme přestěhováni do jiné budovy (orientace sanitářů a řidičů)

Kopie vašich výsledků

(Ne)souhlas s vyšetřením DNA

MEDIKACE (vč. anti-D profylaxe a biologické léčby)

Identifikace zadavatele:

Nejlépe **kopie originální žádanky** (klinika) -> účtujeme na **IČP původního žadatele**, ne na odbornost 222 (transfuzní)

Čitelné vyplnění **kontaktů na žádající laboratoř** (dohledávání tel. čísel, dalších info o pacientovi, sdělení výsledků)

Děkuji za spolupráci a za pozornost

