

You think DARA was bad?

Stijn Van Landeghem¹, Pieter Gys^{1,2}, Linda Joosten¹, Lynda Grine¹, Miek Vanbrabant^{1,2}, Marie-Paule Emonds²

¹Bloedbanklaboratorium, Dienst voor het Bloed, Rode Kruis-Vlaanderen, Mechelen, België

²Histocompatibiliteit en Immunogenetica Laboratorium, Dienst voor het Bloed, Rode Kruis-Vlaanderen, Mechelen, België

Daratumumab, de eerste goedgekeurde anti-CD38 monoklonale chemotherapie, is momenteel een vaste waarde binnen de behandeling van multiple myeloom waar CD38 overgeëxprimeerd wordt. Naast binding aan het therapeutisch doelwit-antigeen op de myeloomcellen bindt daratumumab ook met CD38 op de celmembraan van de rode bloedcellen (RBC). Dit neveneffect resulteert in de bloedbank in interferentie met de pretransfusietesten. Momenteel zijn er binnen de diagnostiek meerdere opties beschikbaar om de interferentie te omzeilen waaronder dithiotreitol- (DTT) behandelde celpanels, navelstrengbloed dat CD38-negatief is of DaraEx, een commercieel CD38-maskerend antilichaam. Ondertussen verschijnen er andere CD38-inhibitoren zoals isatuximab, MOR202 en TAK079 op het toneel die ook interferenties met pretransfusietesten vertonen.

Geneesmiddelenontwikkeling staat niet stil en nieuwe monoklonale antilichamen vinden hun weg naar de klinische studies. Een nieuw veelbelovend doelwit voor kankerbehandeling van zowel vaste als hematologische maligniteiten is CD47. Gezien de brede inzetbaarheid en uitgaande van de verscheidene studies die lopende zijn, is het niet ondenkbaar dat een nieuwe generatie van anti-CD47 kankertherapieën weldra als *standard of care* op de markt zal komen. Net als CD38, bevindt CD47 zich op de celmembraan van de RBC met als gevolg dat anti-CD47 antilichamen interfereren met de pretransfusietesten in bloedbanken. CD47 komt sterker tot expressie op de RBC in vergelijking met CD38 en is het steviger verweven in de celmembraan, specifiek binnen het rhesuscomplex.

De technieken zoals hierboven vermeld om de interferentie te omzeilen werken niet voor de anti-CD47 antilichamen. DTT- of enzymatische behandeling verwijdert het CD47-antigeen niet en momenteel zijn er nog geen commerciële CD47-maskerende agentia beschikbaar. Daarenboven komt CD47 reeds *in utero* tot expressie en biedt bijgevolg navelstrengbloed geen uitweg.

De interferentie van anti-CD47 antilichamen met immuno hematologische testen is sterker en uitgebreider dan de interferentie van daratumumab: waar daratumumab enkel interfereert met de indirecte antiglobulinetest, kruisproeven en occasioneel met de directe antiglobulinetest, wordt verwacht dat anti-CD47 ook interfereert bij de ABO-bloedgroepbepaling (door interferentie met tegenproef) en mogelijk met antigeenbepalingen door spontane agglutinaties.

In de literatuur worden *lab escape* protocollen voor anti-CD47 interferentie voorgesteld, maar deze zijn niet allesomvattend en bieden geen garantie op succes. Gezien CD47-antigenen sterk tot expressie komen op de RBC, zou alloadsorptie voor anti-CD47 therapie mogelijks toelaten om onderliggende alloantistoffen op te sporen. De zeer hoge titer bij immunotherapie kan er echter voor zorgen dat ook deze techniek ontoereikend is. Alloadsorptie is een lange en arbeidsintensieve techniek waardoor ze niet geschikt is voor een *standard of care*-beleid. Voor de indirecte antiglobulinetest is nog een tweede *lab escape* methode beschreven welke gebruik maakt van anti-humaan globuline dat geen affiniteit heeft voor IgG4-antistoffen. De anti-CD47 studies met Hu5SF9-G4 (magrolimab), zijn gebaseerd op gehumaniseerde IgG4-antistoffen waardoor ze niet interfereren met dergelijk reagens. Het Immucor Gammaclone AHG Reagens pikt dit type IgG4-antistoffen niet op en resulteert niet in vals positieve indirecte Coombs. Echter zal dit laatste in het geval van de nieuwere generatie inhibitoren die bestaan uit fusies met het Fc-domein van inactief humaan IgG1, zoals ALX148, wederom geen uitweg bieden.

CD47-neutraliserende antilichamen mogen zich wellicht verwachten aan de status van kwelgeest voor de bloedbank. De interferentie met de verschillende immuno hematologische testen is bijzonder uitgebreid en quasi niet te elimineren. Het reactiepatroon in de indirecte Coombs is niet te onderscheiden van auto-antistoffen waardoor er mogelijks veel tijd, moeite en staal verloren kan gaan aan onnodige vervolganalyses (i.e. antigeentypering, alloadsorptie, titratie, enz.). Het is bijgevolg essentieel dat iedere patiënt die onder anti-CD47 wordt geplaatst vóór opstart van de therapie een grondige immuno hematologische uitwerking krijgt, inclusief bloedgroepbepaling, directe en indirecte Coombs én een RBC-genotypering waardoor een fenocompatibel transfusiebeleid ten allen tijde beschikbaar is. Communicatie tussen de bloedbanklaboratoria en medische staf is hierbij van groot belang om zo samen de patiënt van de best mogelijke zorg te voorzien.