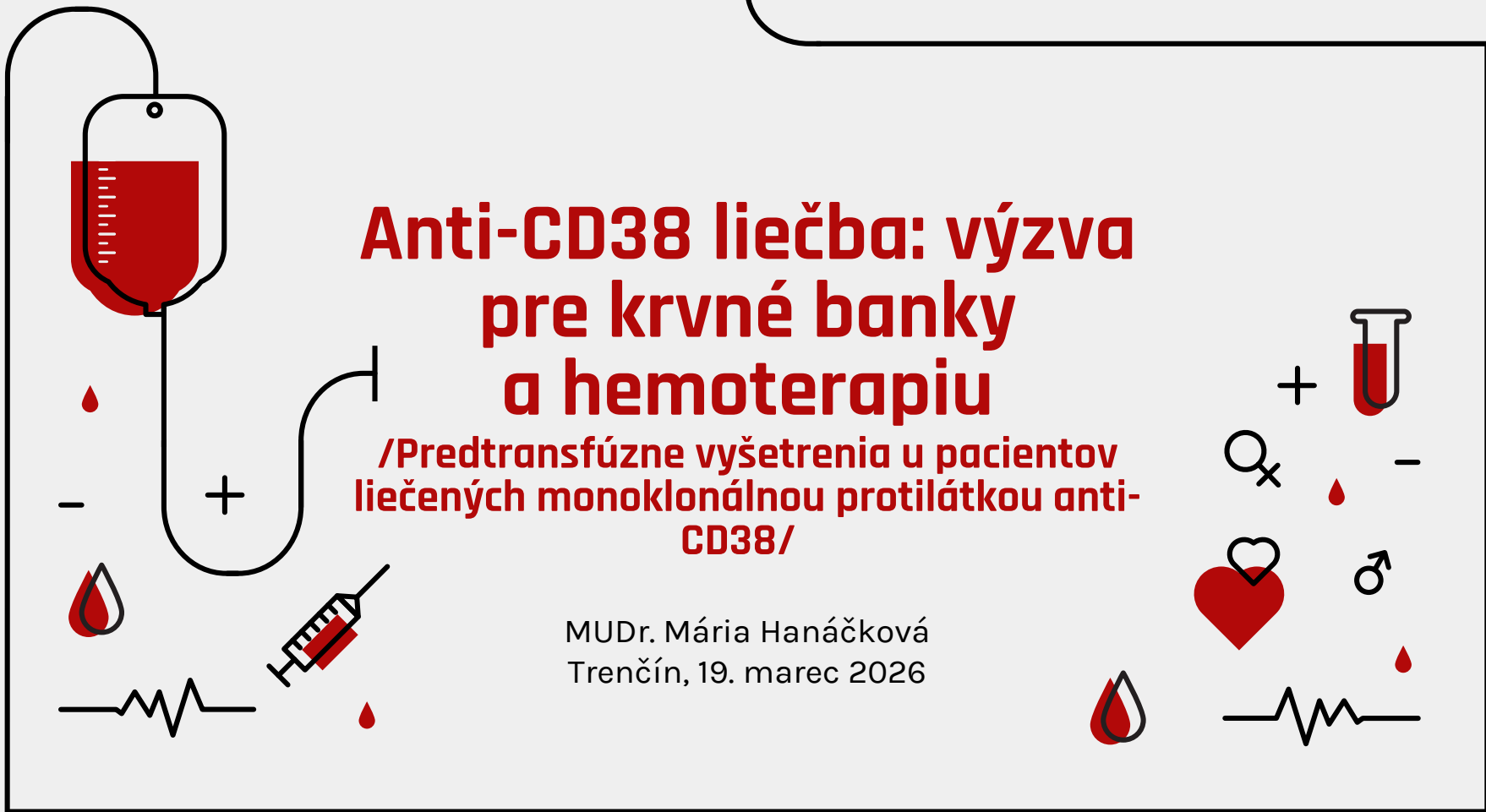


# Anti-CD38 liečba: výzva pre krvné banky a hemoterapiu

/Predtransfúzne vyšetrenia u pacientov  
liečených monoklonálnou protilátkou anti-  
CD38/

MUDr. Mária Hanáčková  
Trenčín, 19. marec 2026





# CD znaky

- Bunky */imunitného/* systému, ale aj iné bunky sú vybavené množstvom povrchových molekúl (receptorov) s rozličnými funkciami
- (Mnoho povrchových molekúl pravdepodobne ešte čaká na svoje objavenie)
- Väčšina týchto molekúl nesie označenie v rámci tzv. CD názvoslovia – „cluster of differentiation“, pretože väčšina bola identifikovaná na základe skupín (clusters) monoklonálnych protilátok, ktoré s nimi reagujú a vzájomne od seba diferencujú

# CD 38

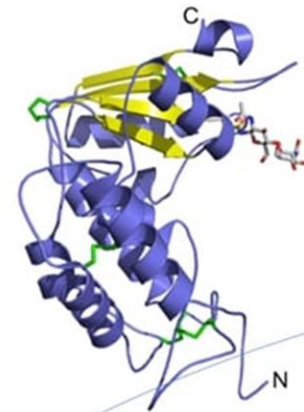
- Skupina ektoenzýmů
- Produkuje z nikotínamidinukleotidu – NAD látky regulující hladinu  $\text{Ca}^{2+}$  v cytoplazme
- Nachází se na **plazmatických bb.**
- Erytrocytech, Trombocytech, bunkách imunitního systému

V.Horejší, J.Barnuňková.: Základy imunologie, Triton, 2009, str 91,95

## CD38

### Tissue distribution:

- Lymphoid cells
- Myeloid cells
- **RBCs**
- Other tissues

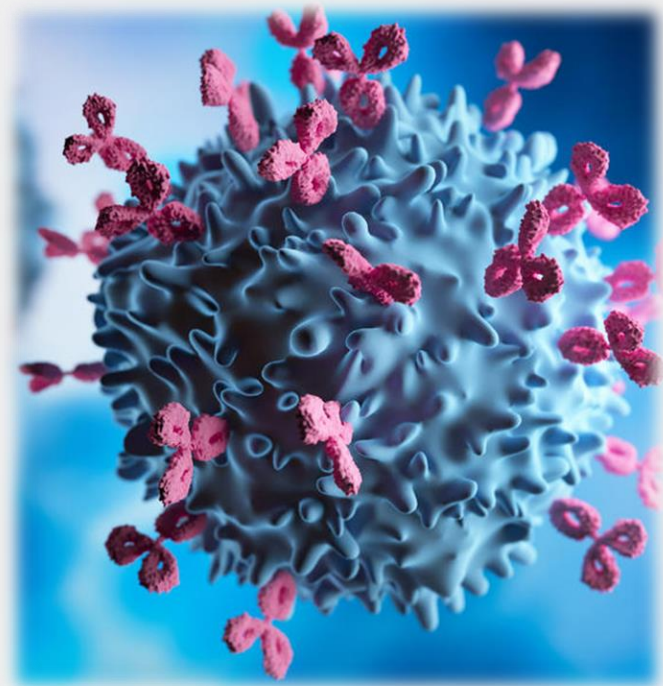


Egea PF 2012, PLOS one 0034918

# Monoklonálna protilátka anti-CD38

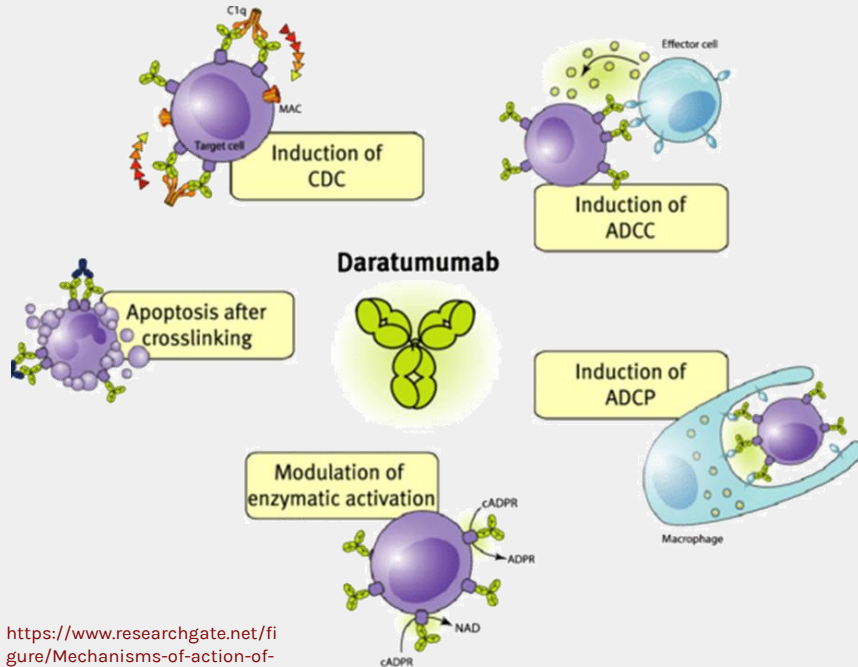
## Daratumumab

- Ľudská monoklonálna protilátka IgG1k
- Namierená proti CD 38





# Daratumumab – anti-CD38



## Kombinovaný mechanizmus účinku:

- **CDC** – komplementom sprostredkovanú cytotoxicitu
- **ADCC** - protilátkou sprostredkovanú bunkovú cytotoxicitu
- **ADCP** – protilátkou aktivovanú fagocytózu
- priama indukcia apoptózy
- *imonomodulačný efekt*

TransfuzieHematolDnes2023, 29(suppl):2S79



# Daratumumab – anti-CD38

V priebehu klinických štúdií sa objavili špecifické vedľajšie efekty podania daratumumabu:

- interferencia s imunoelektroforézou
- interferencia s prietokovou cytometriou
- **interferencia v rámci predtransfúzných vyšetrení – najzávažnejšia**

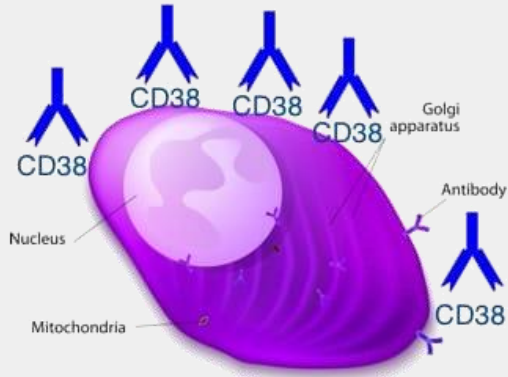
## **Obraz panreaktivity v nepriamom antiglobulínovom teste (NAT)**

Môže viesť k opozdeniu vydania kompatibilného TL alebo nevydania kompatibilného TL v prípade potreby.

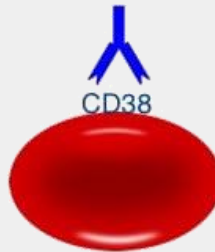


# Daratumumab – anti-CD38


## Daratumumab Effect



Plasma cell



Red cell

 = DARA

- Spôsobuje **falošnú pozitivitu NAT**, ktorá môže **pretrvávať až do 6 mesiacov** od posledného podania lieku

*TransfuzieHematolDnes2023, 29(suppl):2S81*



# Daratumumab – anti-CD38

- **16.11.2015** schválený FDA pre dospelých pacientov s mnohopočetným myelómom (MM) ktorí podstúpili najmenej tri predchádzajúce línie liečby
- **1.5.2016** Schválený EMA pre liečbu dospelých pacientov s relabujúcim a refraktérnym mnohopočetným myelómom (R/RMM).
- **1.5.2018** Schválený FDA pre liečbu dospelých pacientov s novo diagnostikovaným MM.
- **Od 2019 na Slovensku** schválená úhrada pre pacientov v 3. a 4. línii.
- **Od 1.2.2023 na Slovensku** bola schválená úhrada u novodiagnostikovaných pacientov, t.j. **v 1.línii.**





# Daratumumab – anti-CD38

- **AL amyloidóza** novodiagnostikovaná – schválená FDA 19. novembra 2025
- Monoklonálna gamapatia s renálnym postihnutím ( MGRS )
- Proliferatívna glomerulonefritída s depozitmi monoklonálneho imunoglobulínu ( PGNMID ) – klinické štúdie
- Choroba z ukladania depozít ľahkých reťazcov ( LCDD ) – prípadové série
- C3 glomerulopathia s monoklonálnou gamapathiou – eliminácia plazmatického klonu – experimentálna liečba
- Fibrilárna glomerulonefritída s monoklonálnym komponentom – experimentálna liečba
- Mikrovaskulárny zápal v transplantovanej obličke ( Daratumumab for microvascular Inflammation in Kidney Transplantation – DARA-MVI) – **klinická štúdia – Slovensko Martin**

ClinicalTrials.gov ID: NCT07274462

Transplantatio. 2021febr 1, 105(2):451-457. doi: 10.1097/TP.00000000000003247



# Daratumumab – v ďalších skúmaných indikáciách

## Autoimunitné ochorenia:

- Systémový lupus erythematosus
- Antiphospholipidový syndrom
- Autoimúnná hemolytická anémia
- Evansov sy ( ITP + AIHA)
- Pure red cell aplazia
- Získaná hemofília
- Neurolyelitis optica spectrum disorder
- Reumathoidná artritída – experimentálne
- Autoimunitná encefalitída
- Myastenia gravis a chronická zápalová demyelinizačná neuropathia - experimentálne

ClinicalTrials.gov ID: NCT06867991

Blood Adv.2024.PMID: 39671214

ClinicalTrials.gov ID: NCT05671757, ClinicalTrials.gov ID: NCT04868838

DOI: [10.1007/s00415-026-13694-4](https://doi.org/10.1007/s00415-026-13694-4)

- Alergológia a imunológia – ťažké alergie, IgE mediované ochorenia - experimentálna liečba

Blankestijn MA, et al. J Allergy Clin Immunol. 2017. PMID: 28109726

# Daratumumab – v ďalších skúmaných indikáciách

## Transplantačná medicína

- Protilátkami sprostredkovaná rejekcia (chronická aktívna protilátkou sprostredkovaná rejekcia - cABMR)
- Desenzitizácia pred transplantáciou

mechanizmus účinku: **deplécia CD38 pozit plazmatických buniek produkujúcich donor-specific protilátky**

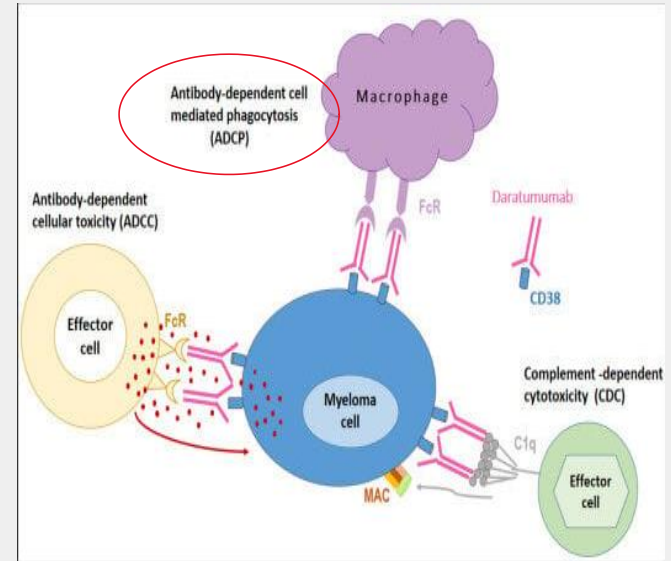
Kidney Int Rep.2025 Jul 15; 10(10):3506-3515. doi: 10.1016/j.ekir.2025.07.009

Trend: **daratumumab sa presúva**

z onkologickej liečby **k imunologickej liečbe**

svojím mechanizmom účinku:

cielené odstránenie dlhožijúcich plazmatických buniek



# Mitigácia interferencie spôsobenej anti-CD38

K blokovaniu interferencie anti-CD38 s antigénom CD38 sa používajú rôzne postupy:

1. Ošetrovanie erytrocytov vstupujúcich do reakcie pomocou Ditiotritolu (DTT)
2. Enzymové ošetrovanie
3. Neutralizačný test – solubilný CD38, anti-idiotypové protilátky
4. Adsorpčný test
5. Využitie pupočníkových erytrocytov – majú prirodzene nízku expresiu CD 38

**3.1. Grifols sCD38** - na spracovanie plazmy u pacientov liečených Darzalexom

**3.2. DaraEx Plus** - na spracovanie erytrocytov (maskovanie CD38 na ich povrchu)

# Mitigácia interferencie spôsobenej anti-CD38

1. Ošetrenie erytrocytov vstupujúcich do reakcie pomocou redukčného činidla **Ditiotreitol** (DTT) – Clelandovo činidlo.

**Mechanizmus:** redukcia disulfidických väzieb antigénu CD 38 na testovacích erytrocytoch  
zabránenie väzby anti-CD38 protilátky (daratumumabu)

Výhoda: najviac validovaná, cenovo dostupná

Nevýhoda: relatívna nestabilita DTT, zvýšené nároky na prácu laboranta  
redukuje disulfidické väzby krvnej skupiny Kell – potreba podávania Kell negat

# Mitigácia interferencie spôsobenej anti-CD38

K blokovaniu interferencie anti-CD38 s antigénom CD38 sa používajú rôzne postupy:

2. **Enzymové ošetrenie** – použitie trypsínu  
menej účinné ako DTT
3. *Neutralizačný test – solubilný CD38, anti-idiotypové protilátky  
pridanie priamo do séra pacienta pred testovaním*
4. *Adsorpčný test - využitie erytrocytov exprimujúcich CD38, ktoré absorbujú  
daratumumab zo séra, následne sa testujú ostatné protilátky  
- technicky náročné*
5. *Využitie pupočníkových erytrocytov – majú prirodzene nízku expresiu CD 38*

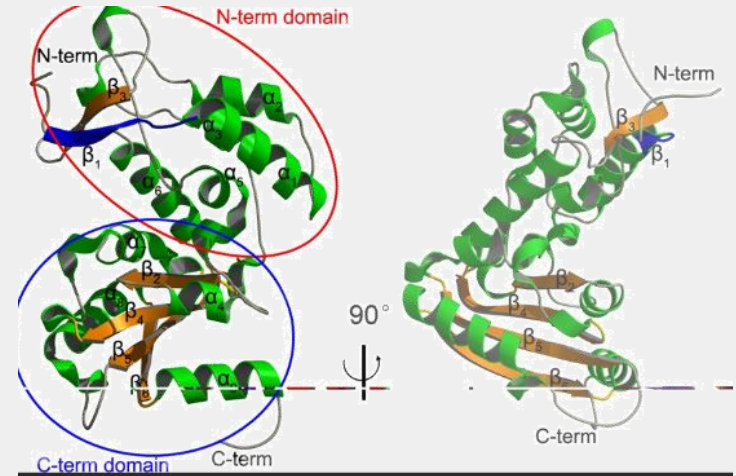
# Mitigácia interferencie spôsobenej anti-CD38

## 3. Neutralizačný test

**3.1.** solubilná rekombinantná ľudská *CD38*-extracelulárna doména ( **Grifols sCD38**)

**Mechanizmus:** neutralizuje daratumumab v plazme/sére pacienta

(1) Lejon,C.S, Locher,N et al: sCD38:A soluble protein for mitigation of therapeutic anti-38 in the indirect antiglobulin tests, Swisstransfuzion, Jahreskongress2023





# SCD38

## Výhody:

- Krok predprípravy možno vykonať priamo v reakčnej komore karty DG Gel alebo v skúmavke.
- Nezhodnocuje Kell antigény
- Kratší celkový čas (TAT) približne 50min vs 150 min pri DTT

## Nevýhody:

- Vyžaduje premiešanie s plazmou/sérom a predinkubáciu asi 15min pred pridaním erytrocytov
- **Vyššia cena** oproti DTT, interferuje s anti-Fya

Lejon,C.S, Locher,N et al: sCD38:A soluble protein for mitigation of therapeutic anti-38 in the indirect antiglobulin tests, Swisstransfuzion, Jahreskongress2023  
Jurnalibrr.com: Using soluble CD38 to Overcome Daratumumab







# sCD38

- Balenie 1x 0,2 ml (používa sa 2-6  $\mu$ l produktu / 25  $\mu$ l vyšetrovanej plazmy, pričom objem >2  $\mu$ l sa používa v prípade vysokej koncentrácie lieku v plazme pacienta)
- Kat.č. 213686
- **Stabilita 15 mesiacov po výrobe**
- Skladovanie v chlade pri teplote 2-8°C

Vyhlásenie o zhode CE 05/2022

Registrácia na Slovensku 02/2024

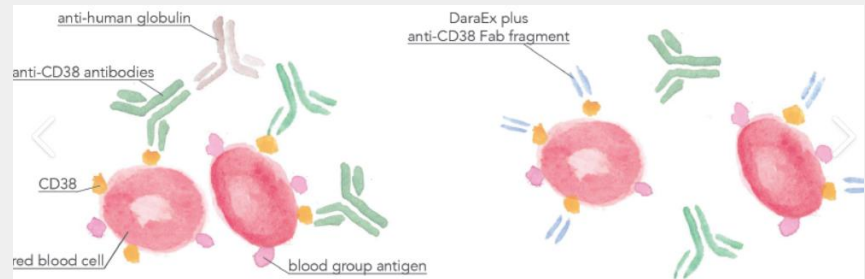


# Mitigácia interferencie spôsobenej anti-CD38

## 3. Neutralizačný test

3.2. hlavnou zložkou je protilátka proti CD 38  
bez ľudskej Fc oblasti (**DaraEx**)

**Mechanizmus:** maskuje CD38 na povrchu červených krviniek  
(antigén-masking IAT, AMIAT).



# Porovnanie komerčných reagentov - Comparison of Methods to Mitigate Anti-CD38-Induced Interference in Pretransfuzion Testing

- DaraEx Plus versus sCD38 vs anti-Daratumumab
- DaraEx spoľahlivo detegoval všetky podkladové alo-protilátky, v prípade vyšších koncentrácií liečiva, potreba navýšenia štandardnej dávky
- sCD38 dáva falošnú negativitu pri anti-Fya alloprotilátke s nízkym titrom, prítomné upozornenie v príbalovom letáku, výber vhodného TL  
Vo väčšine vzoriek bola dosiahnutá neutralizácia s najnižšou dávkou
- Obe metódy sú spoľahlivé, vysoko účinné, vhodné pre menšie laboratóriá

# Kazuistika - Rožňava

- Pacientka B.K. narodená v 1953
- Ochorenie mnohopočetného myelómu IgG kappa diagnostikované v 10/2022  
IIIB D-S, ISS 3, vysokým cytogenetickým rizikom,
- CRAB ( početné osteolyt. ložiská, renálna insuficiencia, anémia ľahkého st., hyperkalciémia ), hyperproteínémia CB 113g/l ( v čase dg)
- **Daratumumab** do liečby **pridaný v 3. línii** od 12/2023  
ochorenie hodnotené ako R/R MM



# Kazuistika - Rožňava

- Imunohematologické vyšetrenie cestou NTS Košice 30.11.2023:
- KS: A RhD pozit
- Screening protilátok negatívny
- PAT: pozit
- Autoprotilátky v AGH: pozit
- Skrining protilátok pri 4 st.C: pozit
- Viazaná anti-Ery autoprotilátka triedy IgG
- Chladová anti-Ery protilátka anti-I
- **Doporučenie z NTS**
- V prípade hemoterapie podávať TL ohriate, deleukotizované, C-,K-.
- Po podaní Daratumumabu podávať TL aj Jk/a/-,S-,N-
- **Dotatočne vyšetrený rozšírený fenotyp u nás:**

Fya+, Fyb+	P-
Jka-, Jkb+	M+, N-, S-, s+
Lua-, Lub+	



# Kazuistika - Rožňava

**Vzorky**  
[1]: [REDACTED]  
[2]: [REDACTED]  
[3]: [REDACTED]  
[4]: [REDACTED]

**Typ vzorku**  
M R  
M R  
M R  
M R

**Problémy**

**Karty:**  
18: 713008242060126235

	1	2	3	4	5	6	7	8
	I.IAC	II.IAC	III.IAC	I.IAC	II.IAC	III.IAC	I.IAC	II.IAC
	1+	2+	2+	-	-	-	-	-
	[1]	[1]	[1]	[2]	[2]	[2]	[3]	[3]
<i>PROTICATKY</i>								

Odečteno kým: Renatka (RENI)

Počet příjemců: 2  
Počet dárců: 3

**Vzorky**  
[1]: [REDACTED]  
[2]: 29  
[3]: 31  
[4]: [REDACTED]  
[5]: 155

**Typ vzorku**  
M R  
M D  
M D  
M R  
M D

**Problémy**

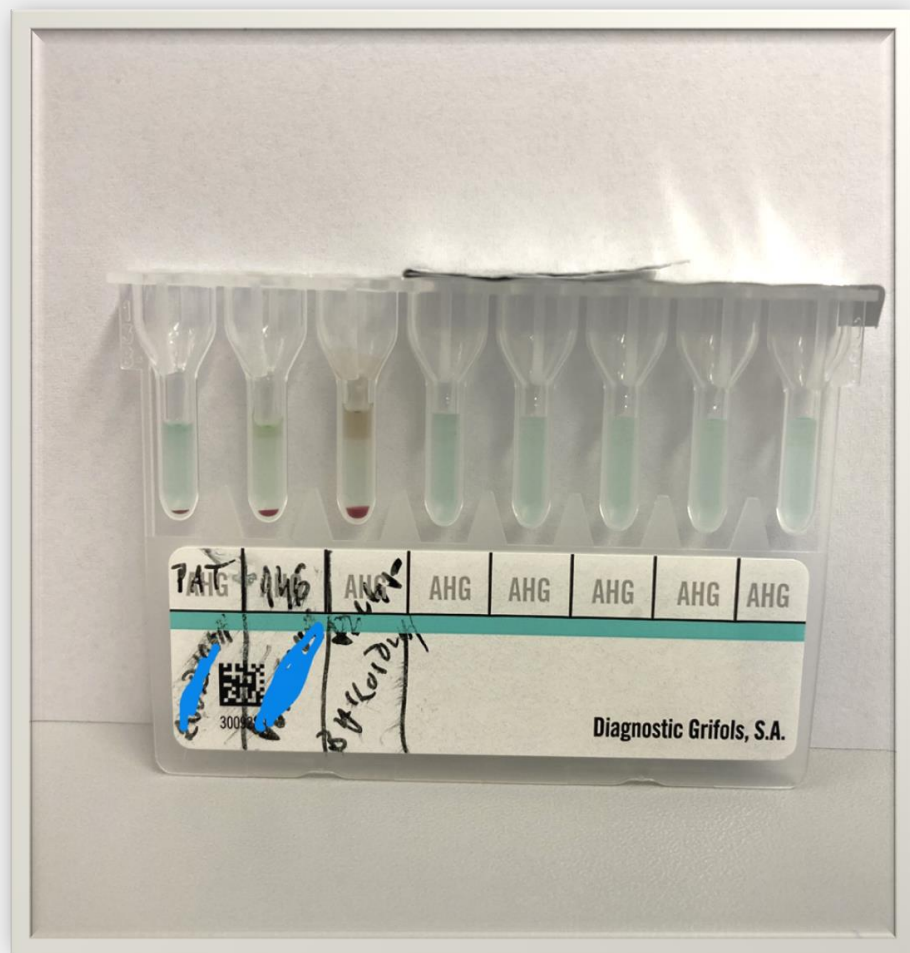
**Karty:**  
17: 713009242270126308

	1	2	3	4	5	6
	X.X	X.X	X.X			
	2+	2+	-			
	[1,2]	[1,3]	[4,5]			
<i>skvělá kvalita</i>						

**Reagencie:** Typ 031550590185  
**Pozice** 18  
**Datum exs** 28/02/2025

**Test compatibility**  
po ošetrení s **Grifols sCD38**  
4 µl

**Transfúzia podaná**  
12.2.2024 bez AE



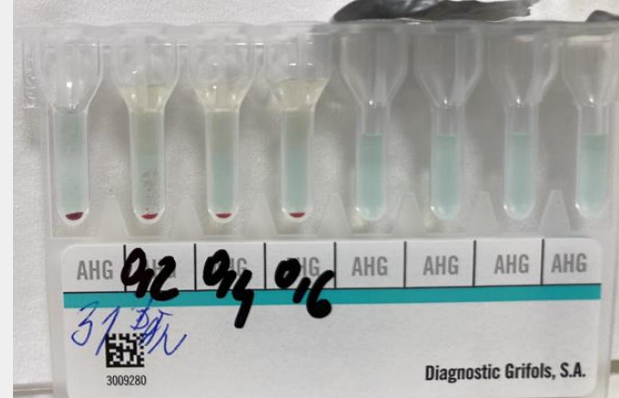
# Kazuistika - Michalovce

- Pacient B.F. 1964, Dg: D64.9, pacient liečený Daratumumabom
- 15.04.2024 objednané 2 TU ERD z INT.  
(12.04.2024 sme boli na stretnutí KT HTO v Rožňave)

HTO Rožňava posunula Grifols sCD38 na predtransfúzne vyšetřovanie pacientov liečených monoklonálnou protilátkou anti CD38

- Realizované vyšetřenie:  
plazma pacienta sa ošetrila s 2 µl Grifols sCD38,  
predinkubovala sa 15 minút  
a potom sa pridali darcovské krvinky

KT – stretnutie primárov a vrchných laborantov





# Kazuistika - Humenné

- Pacient A.B, narodený 1945
- Mnohopočetný myelóm v liečbe daratumumab
- Hospitalizovaný na internom odd s rozvinutými prejavmi anémie ( výrazná slabosť, závraty, búšenie srdca, dušnosť po minimálnej námahe )
- Laboratórne: v KO ... Hgb 88 g/l

- Imunohematologické vyšetrenie:

Vyšetrenie KS, Rh faktor, screening protilátok zrealizované na KHaOH Košice pred nasadením Daratumumabu do liečby

# Kazuistika - Humenné

- Imunohematologické vyšetrenie

Pri predtransfúznom vyšetrení panreaktivita,  
test compatibility pozitívny

Pri opakovanom vyšetrení testu compatibility s sCD38 **2 µl**  
výsledok **negat.**

Pacientovi podané 2 TU ERD bez nežiadúcich účinkov

sCD 38 Grifols požičané z Michaloviec

# Použitie sCD38 v našej sieti

- HTO Michalovce – vyšetrené 4 vzorky - sCD38 - 4  $\mu$ l
- HTO Spišská Nová Ves – 6 pacientov - 32 vyšetrení sCD38 - 4  $\mu$ l
- HTO Humenné – 6 pacienti – 32 vyšetrení s CD 38 - 2  $\mu$ l
- HTO Rimavská Sobota – 1 pacient – 1 vyšetrenie s CD38 – 4  $\mu$ l
- HTO Svidník – 1 pacient – 1 vyšetrenie s CD38 – 2  $\mu$ l
- HTO Rožňava – 1 pacient – 1 vyšetrenie s CD38 – 2  $\mu$ l

Všetky podané transfúzie bez nežiadúcej reakcie

# Predtransfúzne vyšetrenia pri liečbe anti-CD38

Odporúčania podľa AABB aj NHSBT

## **1. Vstupné imunohematologické vyšetrenia zrealizovať ešte pred zahájením liečby daratumumabom:**

- vyšetrenie ABO/RhD a screening protilátok
- rozšírený fenotyp – antigény Rh systému ( D, C, c, E, e, Cw)
- získať bazálny fenotyp alebo genotyp erytrocytových antigénov

# Predtransfúzne vyšetrenia pri liečbe anti-CD38

Odporúčania podľa AABB aj NHSBT

- 2. počas liečby daratumumabom:**  
**krvná banka musí byť informovaná, že pacient dostáva anti-CD38 liečbu**

návrh: zavedenie otázky o liečbe daratumumabom na žiadanku  
o predtransfúzne vyšetrenie

1. [www.aabb.org/docs/default-source/default-document-library/resources/association-bulletins/ab16-02.pdf](http://www.aabb.org/docs/default-source/default-document-library/resources/association-bulletins/ab16-02.pdf)

2. [nhsbtdbe.blob.core.windows.net/umbraco-assets-corp/30270/inf1476.pdf](https://nhsbtdbe.blob.core.windows.net/umbraco-assets-corp/30270/inf1476.pdf)

# Predtransfúzne vyšetrenia pri liečbe anti-CD38

Odporúčania podľa AABB aj NHSBT

## 3. Ako riešiť interferenciu:

NHSBT zdôrazňuje rozšírené fenotypovanie/genotypovanie  
(podľa dostupnosti) pre C,c, ,E,e,Cw, K (ak K+ aj k),  
MNSs, Jka/Jkb, Fya/Fyb <sup>2</sup>

Ako hlavný odporúčaný prístup uvádza použitie DTT – ošetrených reagentných RBC

- *Genotypizácia krvných skupín (môže sa vykonať aj po začatí liečby)*

1. [www.aabb.org/docs/default-source/default-document-library/resources/association-bulletins/ab16-02.pdf](http://www.aabb.org/docs/default-source/default-document-library/resources/association-bulletins/ab16-02.pdf)

2. [nhsbt.dbe.blob.core.windows.net/umbraco-assets-corp/30270/inf1476.pdf](https://nhsbt.dbe.blob.core.windows.net/umbraco-assets-corp/30270/inf1476.pdf)

# Predtransfúzne vyšetrenia pri liečbe anti-CD38

Odporúčania podľa AABB aj NHSBT

## 4. Výber TL na transfúziu:

ak nie sú prítomné klinicky významné protilátky a interferencia je vyriešená, vydávajú sa ABO/Rh kompatibilné erytrocyty

pri ošetrovaní DTT sa má myslieť na Kell, vydávajú sa K negat , ak pacient nie je potvrdený K pozit

ak má pacient známe allo-protilátky alebo je dostupný fenotyp/genotyp, majú sa vyberať fenotypovo/genotypovo zhodné jednotky

[www.aabb.org/docs/default-source/default-document-library/resources/association-bulletins/ab1602.pdf](http://www.aabb.org/docs/default-source/default-document-library/resources/association-bulletins/ab1602.pdf)

## Odporúčania podľa AABB aj NHSBT

zdôrazňujú, že pacient má dostať  
alert card/identifikacion card  
a nosiť ju so sebou 6 mesiacov  
po ukončení liečby

[illegible]



# Záver

- **Daratumumab významne komplikuje predtransfúzne vyšetrenie**

- **Vstupné imunohematologické vyšetrenia zrealizovať pred zahájením liečby daratumumabom:**

- vyšetriť ABO, Rh systém, screening protilátok
- rozšírený fenotyp alebo genotyp
- Doplniť vyšetrenie ďalších krvnoscupinových systémov

Genotypizácia krvných skupín (môže sa vykonať aj po začatí liečby)

- **Informovať krvnú banku pri objednávke transfúzneho lieku, že pacient je liečený DARATUMUMABOM**

návrh: zaradiť otázku o užívaní daratumumabu do žiadanky o predtransfúzne vyšetrenie

# Záver

- **DTT ostáva štandardnou metódou, ale má limitácie**
- **Produkt Grifols sCD38/DaraEx významne zjednodušujú proces predtransfúzných vyšetrení**
- **Poskytujú spoľahlivé a efektívne riešenie na zabezpečenie presných výsledkov.**
- **Vhodné pre malé krvné banky**
- Limitáciou je cena

# Záver

- MZ SR pracuje na Novom zozname zdravotníckych výkonov prostredníctvom svojich odborných pracovných skupín (OPS) aktualizácia výkonov SVALZ – doplnené nové výkony:

**55D49062** - *Špeciálne ošetrovanie erytrocytov pred testovaním compatibility – Špeciálne ošetrovanie erytrocytov pred testovaním compatibility účinkom DTT, Dara-ex alebo inou reagensiou*

**55D49063** - *Neutralizácia séra/plazmy solubilnými antigénmi CD38 - Špeciálne ošetrovanie plazmy pred vyšetrením skrínungu protilátok a testovaním compatibility účinkom sCD38*



# Pod'akovanie

- prim. MUDr. A. Rovňáková, prim MUDr. I. Mrázová, prim. MUDr. Š. Bevilaquová, prim.. MUDr. E. Hnatová, prim. P. Tamás MD,
- Vedúce laborantky v rámci siete PentaHospitals

- **Ďakujem za pozornosť**

