

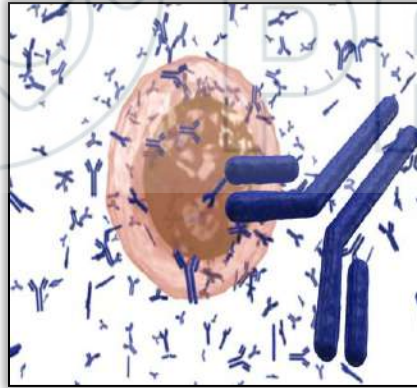
45°

Convegno Nazionale di Studi di Medicina Trasfusionale

Rimini | 29-31 maggio 2024



Nuove interferenze nei test immunoematologici: le Raccomandazioni SIMTI



Antonella Matteocci
A.O. S. Camillo – Forlanini
ROMA

La sottoscritta, **ANTONELLA MATTEOCCHI**, in qualità di Relatrice

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.*

INTRODUZIONE

Negli ultimi venti anni, l'immunoterapia ha cambiato la storia naturale di diverse patologie ematologiche e di molti tumori solidi.

Gli anticorpi monoclonali ad uso terapeutico, da un lato hanno permesso di ottenere risultati favorevoli con significativi miglioramenti in termini di sopravvivenza e di riduzione della tossicità, dall'altro hanno avuto un grande impatto sui test pretrasfusionali in quanto alcuni degli anticorpi monoclonali possono legarsi ad antigeni espressi non solo su cellule neoplastiche, ma anche presenti sulla membrana dei globuli rossi, causando interferenze con i diversi metodi utilizzati per i test immunoematologici.

Tale fenomeno può rendere difficoltosa la tipizzazione gruppo-ematica, la ricerca degli anticorpi eritrocitari irregolari e la compatibilità donatore-ricevente e risultare *time-consuming* per garantire un'assistenza trasfusionale rapida, sicura ed efficace.

PRESENTAZIONE

Le *“Raccomandazioni per la gestione trasfusionale dei pazienti in trattamento con anticorpi monoclonali anti-CD38 e anti-CD47”* sono la revisione del 2016.

Hanno rivalutato in modo critico alcune indicazioni pretrasfusionali (in base all'esito della RAI, alla disponibilità dell'anamnesi e all'urgenza della richiesta), strategie di mitigazione e procedure tecniche relative alla neutralizzazione da trattamento con i farmaci anti-CD38, grazie anche all'esperienza maturata in questi anni, e hanno introdotto i primi approcci diagnostici per la gestione dei pazienti trattati con anticorpi monoclonali anti-CD47 utilizzati attualmente in Italia nell'ambito di trials clinici o per uso compassionevole.

Le Raccomandazioni SIMTI del 2023 rappresentano quindi un documento di consenso basato sulle più recenti evidenze scientifiche e offrono uno strumento metodologico strategico in grado di affrontare future sfide immunoematologiche con l'introduzione di nuovi anticorpi monoclonali nella pratica terapeutica.



Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia

**Raccomandazioni
per la gestione trasfusionale dei pazienti in trattamento
con anticorpi monoclonali anti-CD38 e anti-CD47**

Gruppo di redazione

Antonella Matteocci, Serelina Coluzzi, Salvatore De Martino,
Melania Di Cerbo, Donatella Londero, Erica Maiorana,
Nicoletta Revelli, Gianluca Ubezio

Edizione 2023

*Raccomandazioni SIMTI per la gestione trasfusionale dei pazienti in trattamento con anticorpi monoclonali anti-CD38 e anti-CD47
ed. 2023*

Indice

1.0 - Introduzione	11
2.0 - Trattamento con anticorpi monoclonali anti-CD38	12
2.1 - Interferenza nei test immunoematologici e strategie di mitigazione	13
2.2 - Test pre-trasfusionali e metodo di assegnazione dei concentrati eritrocitari	15
2.3 - Procedure tecniche per la neutralizzazione dell'interferenza con DTT	18
3.0 - Trattamento con anticorpi monoclonali anti-CD47	23
3.1 - Interferenza nei test immunoematologici e strategie di mitigazione	24
3.2 - Test pre-trasfusionali e metodo di assegnazione dei concentrati eritrocitari	26
3.3 - Procedure tecniche per la neutralizzazione dell'interferenza con alloadsorbimenti	29
4.0 - Tabelle riassuntive	31
5.0 - Bibliografia	33
5.1 - Anticorpi monoclonali anti-CD 38	33
5.2 - Anticorpi monoclonali anti-CD 47	34

TERAPIE BIOLOGICHE

Ad oggi, sono state descritte oltre 400 molecole utilizzate come target cellulare immunofenotipico in grado di sviluppare terapie mirate.

Le terapie biologiche (targeted therapies) rappresentano un trattamento innovativo che prevede l'utilizzo di anticorpi monoclonali diretti in modo selettivo contro bersagli cellulari specifici (antigeni o recettori) che regolano la proliferazione e la diffusione delle cellule tumorali.

Le loro indicazioni cliniche sono in continuo incremento e ogni anno vengono approvati nuovi anticorpi monoclonali per la cura di neoplasie ematologiche e solide.

MABS
2024, VOL. 16, NO. 1, 2297450
<https://doi.org/10.1080/17445019.2023.2297450>

Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

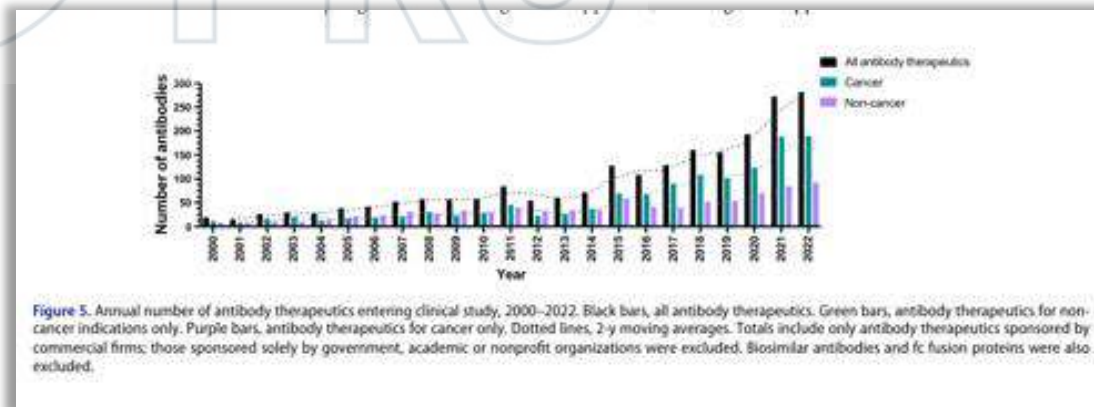
PERSPECTIVES

OPEN ACCESS

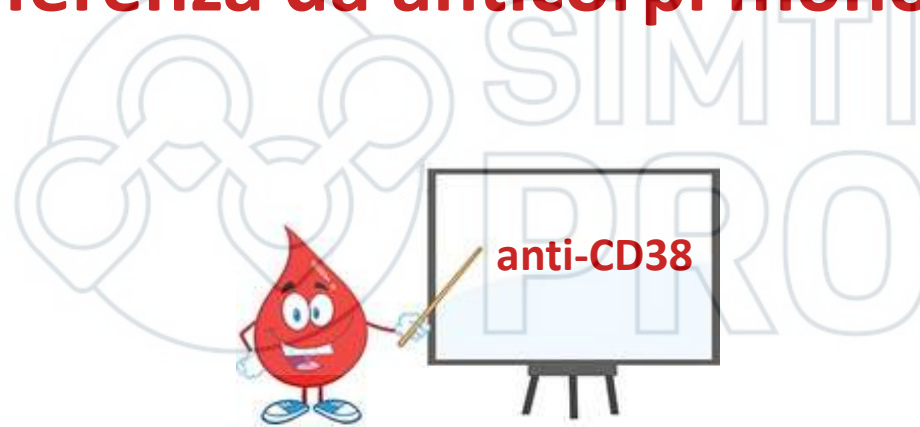
Antibodies to watch in 2024

Silvia Crescioli¹, H el ene Kaplon², Alicia Chenoweth³, Lin Wang⁴, Jyothsna Visweswarajah⁵, and Janice M. Reichert⁶

¹Business Intelligence Research, The Antibody Society, Inc., Framingham, MA, US; ²Translational Medicine Department, Institut de Recherches Internationales Servier, Gif-sur-Yvette, France; ³St. John's Institute of Dermatology, School of Basic & Medical Biosciences, King's College London, London, UK; ⁴Regeneron, Formulation Development, Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY, US; ⁵Drug Creation, Seismic Therapeutic, Cambridge, MA, US



Interferenza da anticorpi monoclonali



Trattamento con anticorpi monoclonali anti-CD38

Il CD38 è una glicoproteina presente sulla superficie di molte cellule come linfociti B e T, NK, plasmacellule, piastrine, globuli rossi ed è espresso in grande quantità sulle plasmacellule del mieloma multiplo (MM).

Gli anticorpi monoclonali anti-CD38 sono diretti contro i diversi epitopi dell'antigene e il loro effetto terapeutico è basato sull'inibizione della crescita delle cellule neoplastiche attraverso meccanismi diretti verso le cellule del MM e meccanismi immuni.

Attualmente, tali farmaci vengono impiegati anche in disturbi autoimmuni e nell'amiloidosi, possono essere utilizzati in monoterapia o in combinazione con altri farmaci, possono essere somministrati per via endovenosa o sottocutanea.


HUMAN VACCINES & IMMUNOTHERAPEUTICS
2022, VOL. 18, NO. 5, e2052658 (9 pages)
<https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2052658>

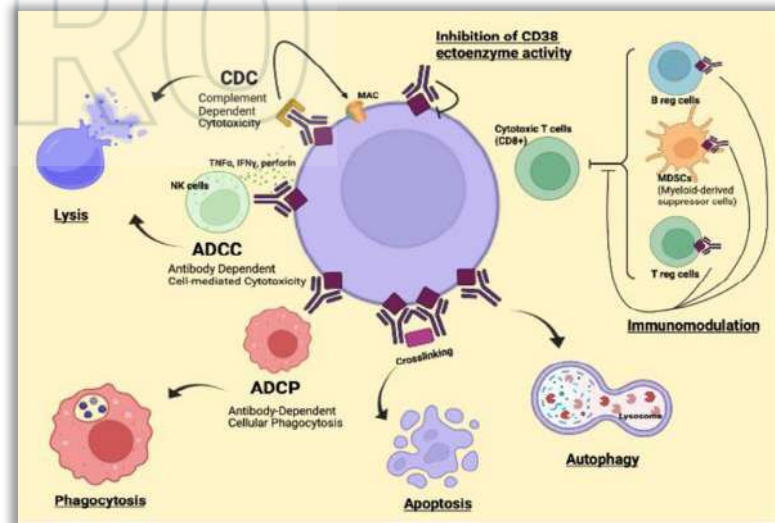


OPEN ACCESS [Check for updates](#)

PRODUCT REVIEW

Anti CD38 monoclonal antibodies for multiple myeloma treatment

Alessandro Gozzetti , Sara Ciofini, Martina Simoncelli, Adele Santoni, Paola Pacelli, Donatella Raspadori, and Monica Bocchia 



INTERFERENZA SIEROLOGICA DA ANTI-CD38



Approvati il Daratumumab (human IgG1-kappa) e l'Isatuximab (chimeric IgG1- kappa).

Fase sperimentale il Felzartamab (human IgG1-lambda) e il Mezagitamab (human, IgG1-lambda).

Il Daratumumab causa interferenza sierologica nel 100% dei pazienti trattati, mentre l'Isatuximab soltanto nel 63- 68% in quanto sono differenti gli epitopi del CD38 verso i quali sono diretti i due farmaci.

Dopo l'infusione di Daratumumab è stata osservata una lieve riduzione non-significativa dei livelli di emoglobina ed un incremento compensatorio della conta reticolocitaria; i test in vitro non hanno evidenziato alcuna lisi eritrocitaria complemento-mediata.

Infatti, la frazione di emazie legate al farmaco scompare dal circolo per un sequestro splenico mediato dal legame con il recettore-Fc.

Il 25-30% dei pazienti trattati con anti-CD38 possono necessitare di terapia trasfusionale.

Il **diverso grado di panagglutinazione** da anti-CD38 può dipendere:

- dalla differente espressione dei livelli della glicoproteina CD38 sugli eritrociti e/o
- dalla concentrazione del farmaco nel campione del paziente in esame.

L'interferenza si riscontra **fino a 6 mesi dall'ultima somministrazione** del farmaco e può causare ritardo nella terapia trasfusionale.

Tabella I - Test immunoematologici e interferenza da anti-CD38

Test Immunoematologici	Prima della terapia	Dopo la terapia	Presenza di interferenza
ABO/Rh	DETERMINABILE	DETERMINABILE	NO
Ricerca/identificazione anticorpale/PC (TAI)	NEGATIVO	POSITIVO/ PANREATTIVO	SI
Autocontrollo	NEGATIVO	NEGATIVO/POSITIVO	POSSIBILE
Test antiglobulina diretto (TAD)	NEGATIVO	NEGATIVO/POSITIVO (Perdita dell'antigene CD38)	POSSIBILE
Eluato	-----	NEGATIVO/PANREATTIVO	POSSIBILE

Tabella II - Indagini immunoematologiche e possibili strategie di mitigazione

Indagine immunoematologica	Strategia	Meccanismo	Vantaggi	Limiti
Screening anticorpale, identificazione anticorpale, cross-match sierologico	DTT 0.2M	Denatura CD38 sulle emazie test	Non costoso; facile da eseguire, validato	Distrugge antigeni (KEL LU, YT, DO, IN, CR, JMH, LW, KN); emolisi
	DTT 0.01M (Metodo Osaka)	Denatura CD38 sulle emazie test	Parziale conservazione degli antigeni gruppo-ematici sensibili agli agenti riducenti (rilevazione antigeni sistema KEL)	Procedura da eseguire in provetta
	DTT 0.04M (Metodo Valencia)	Denatura CD38 sulle emazie test	Procedura più veloce; parziale conservazione degli antigeni gruppo-ematici sensibili agli agenti riducenti (rilevazione antigeni sistema KEL)	Procedura da eseguire in gel card
	Enzimi proteolitici	Clivano alcuni aminoacidi del CD38	Semplice ed economica	Efficacia variabile, denaturano o distruggono alcuni antigeni (FY, MNS); identificazione di eventuali anticorpi anti-JK in base alla tecnologia utilizzata
	Fase liquida: TAI in albumina, LISS o PEG	Riduce l'interferenza in quanto metodo altamente specifico	Semplice ed economica	Bassa sensibilità del metodo
	Frammenti Fab dell'anti-CD38	Si legano al CD38 e lo mascherano all'anticorpo	Semplice; presente kit commerciale	Costi
	Ab anti-idiotipo	Neutralizza anticorpo anti-CD38 prima del test	Semplice; presente kit commerciale	Costi
	Antigene CD38 Solubile (sCD38)	Neutralizza anticorpo anti-CD38 prima del test	Semplice e veloce; applicabile a tutti anti-CD38; presente kit commerciale	Costi; può richiedere maggior volume di reagente per la completa neutralizzazione; può distruggere FY

Denaturazione

Mascheramento

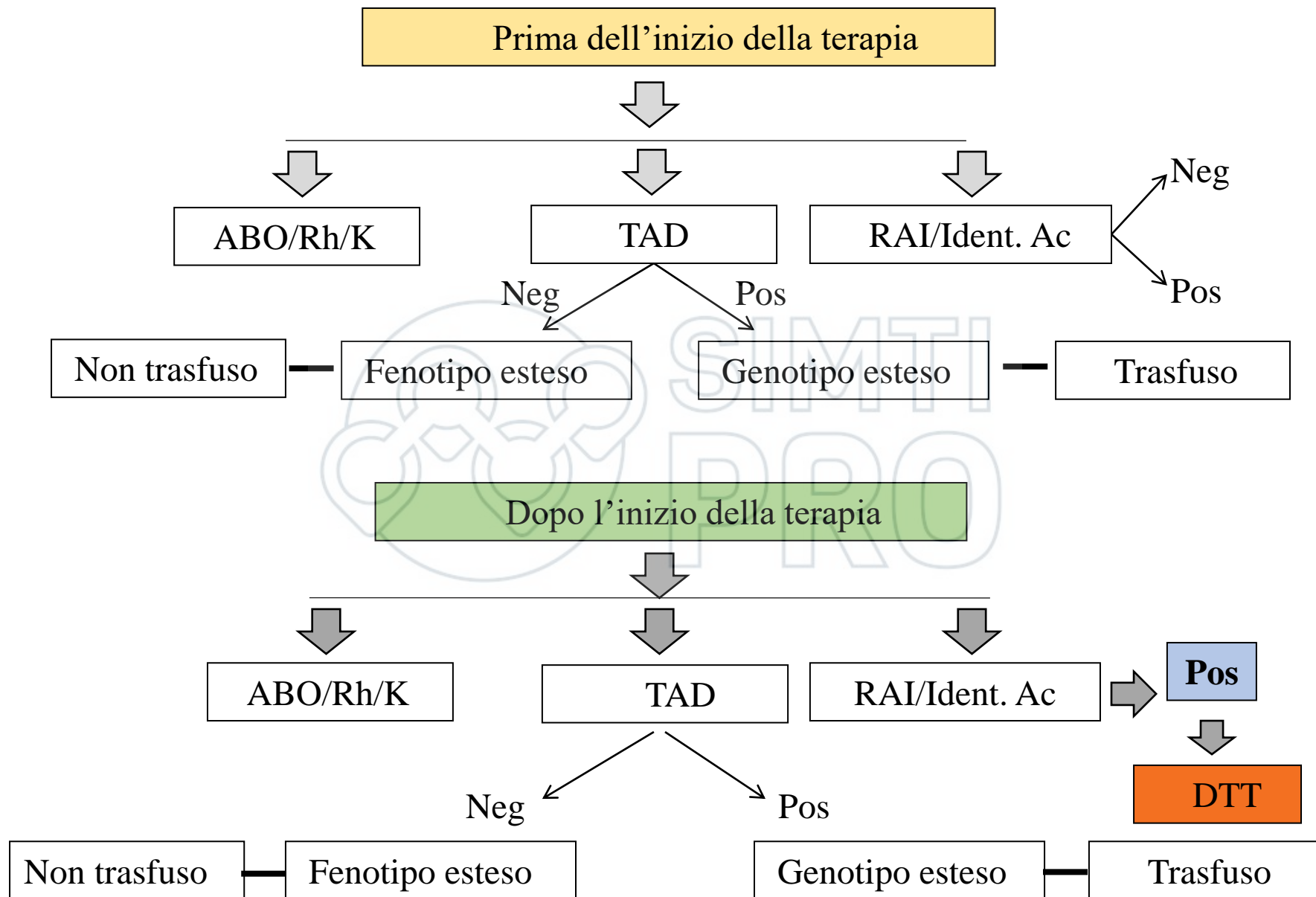
Neutralizzazione

Test pre-trasfusionali e metodo di assegnazione dei concentrati eritrocitari

Il rischio di alloimmunizzazione nei pazienti con mieloma multiplo trattati con gli attuali schemi terapeutici con il farmaco anti-CD38 è molto basso (circa 3% secondo diverse casistiche) e non ci sono differenze rispetto ai pazienti non trattati con anti-CD38 e anche rispetto ad altri pazienti oncoematologici trasfusi.

La ridotta incidenza di alloimmunizzazione in questi pazienti è da attribuire alla malattia e ai trattamenti, compreso l'anti-CD38 stesso; in letteratura, alcuni autori ritengono pertanto che in questi pazienti i protocolli di tipizzazione estesa prima dell'inizio della terapia siano da considerarsi eccessivi, mentre trovano indicazione nei pazienti con storia recente o pregressa di alloimmunizzazione eritrocitaria.

Figura N.1: Indagini immunematologiche pre e post-trattamento con anti-CD38



In considerazione della difficoltà nell'individuare eventuali anticorpi di nuova formazione dopo l'inizio del trattamento con anti-CD38, **è raccomandato** effettuare una tipizzazione completa con metodi sierologici (se TAD negativo e se il paziente non ha ricevuto trasfusioni negli ultimi 3 mesi) e una ricerca degli anticorpi eritrocitari irregolari.



La **tipizzazione genomica** è **raccomandata** nei seguenti casi:

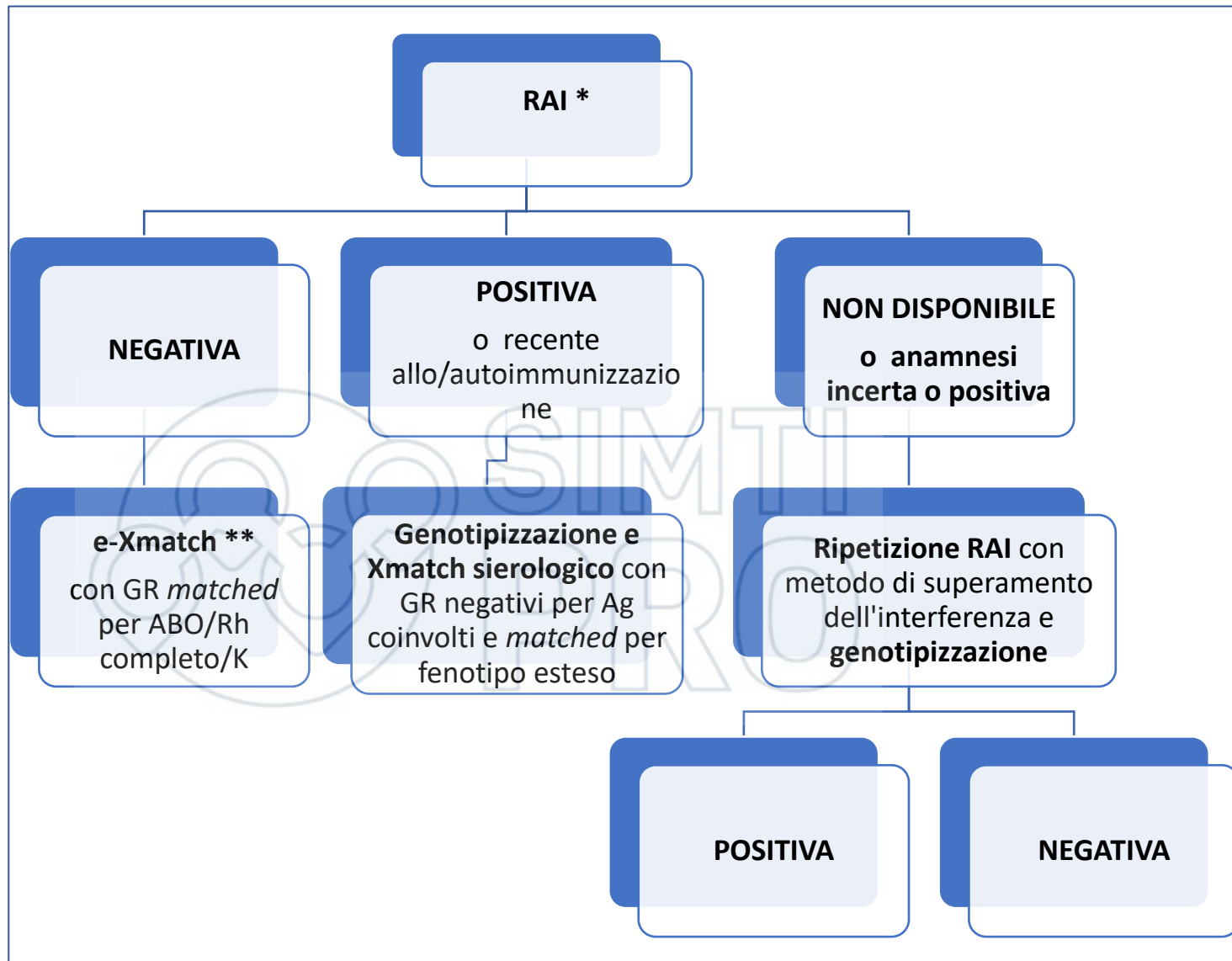
- In caso di riscontro di alloimmunizzazione successivamente all'inizio della terapia.
- In caso di TAD positivo o recente trasfusione (entro 3 mesi).
- In tutti i casi in cui non sia possibile una ricostruzione certa dell'anamnesi trasfusionale (consultabile dagli operatori sanitari nel sistema gestionale).

Negli altri casi è indicata la **tipizzazione sierologica** (in base all'organizzazione della ST).

In base all'esito della RAI, alla disponibilità dell'anamnesi e all'urgenza della richiesta è raccomandato

- A) Per paziente con **studio RAI pre-trattamento negativo**:
- RAI con metodo per la neutralizzazione dell'interferenza (**paragrafo 2.3**).
 - Cross-match elettronico (o sierologico, a seconda dell'organizzazione della ST) selezionando unità *matched* ABO/Rh/K.
 - Cross-match sierologico con un metodo di mitigazione dell'interferenza (se in fase liquida, mediante test indiretto dell'antiglobulina in albumina, LISS o PEG).
- B) Per paziente con **studio pre-trattamento positivo** per la presenza di anticorpi eritrocitari o con anamnesi positiva per precedenti documentazione di anticorpi irregolari:
- RAI con metodo per la neutralizzazione dell'interferenza (**paragrafo 2.3**).
 - Cross-match sierologico tenendo in considerazione della tendenza nei pazienti immunizzati a produrre altri anticorpi, è necessario, prima della trasfusione, effettuare (opportuno programmare per tempo il controllo con il clinico prima che la trasfusione diventi urgente) e assegnare le unità di GR con il fenotipo più esteso possibile.
- C) Per paziente in assenza di studio pre-trattamento o con anamnesi trasfusionale incerta:
- RAI con metodo per neutralizzazione dell'interferenza (**paragrafo 2.3**); se negativa, vedi A), se positivo, vedi B).
- D) In caso di **richiesta trasfusionale in emergenza**:
- Assegnare concentrati eritrocitari ABO/Rh/K compatibili secondo il protocollo in uso presso la ST.

Figura 2 - Algoritmo decisionale in relazione all'esito della ricerca di anticorpi eritrocitari irregolari (RAI)



*RAI effettuata prima dell'inizio del trattamento

** electronic cross-match

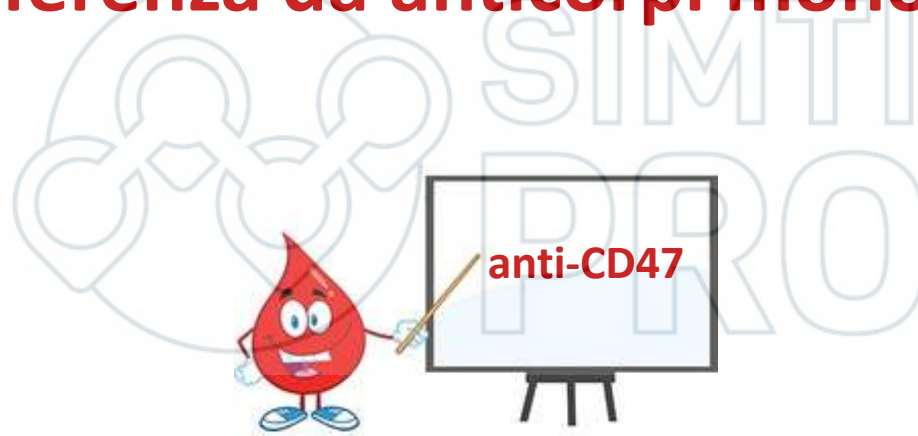
Metodiche di mitigazione delle interferenze da anti-CD38



Dott.ssa Melania Di Cerbo (RE23)

Venerdì 31 maggio 2024 – ore 08.30-10.00
VII Sessione Parallela
Professioni Sanitarie
Sala dell'Arco

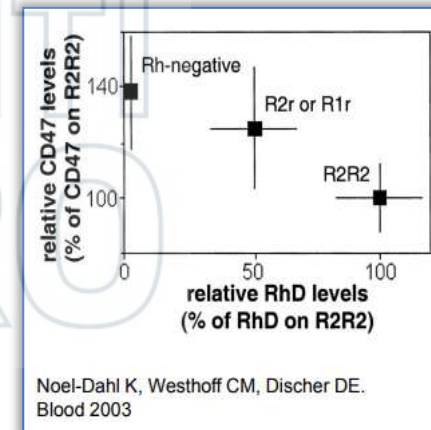
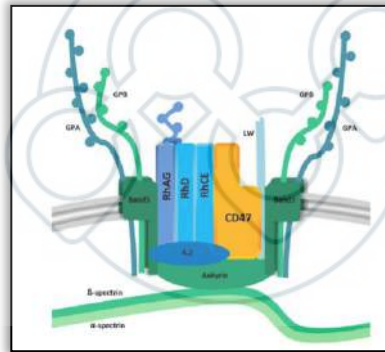
Interferenza da anticorpi monoclonali



ANTIGENE CD47 SULLA MEMBRANA ERITROCITARIA

L'antigene CD47, glicoproteina transmembrana, è altamente espresso sulla membrana dei globuli rossi come componente del complesso Rh; il numero di siti antigenici del CD47 differiscono in base al fenotipo Rh e sono correlati ai livelli di proteina RhCE.

I globuli rossi D- (ce/ce) hanno la più alta espressione di CD47 rispetto a quelli D+ (DcE/DcE). I fenotipi rari privi degli antigeni RhCE (D- -) hanno una riduzione significativa del CD47 (di circa il 75%) e nei soggetti Rh null il CD47 non è rilevabile.



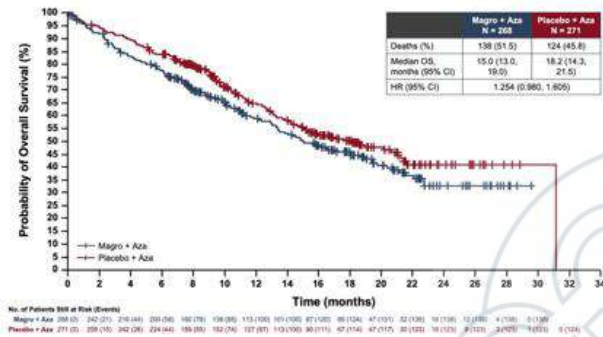
La quantità di antigene CD47 diminuisce con l'età dei globuli rossi ed è considerato un marker di senescenza cellulare.

Quindi, la sua massima espressione è osservata sulle emazie più vecchie D-, mentre risulta assente sulle emazie Rh null ($rr > R1r/R2r > R2R2$).

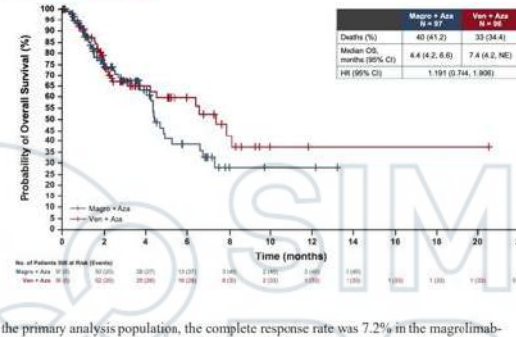
ANTI-CD47 E STUDI CLINICI

Il farmaco Magrolimab (Hu5F9-G4) è un anticorpo monoclonale anti-CD47 umanizzato IgG4 che viene impiegato in trials clinici attualmente sospesi per LMA e SMD.

Overall Survival: ENHANCE

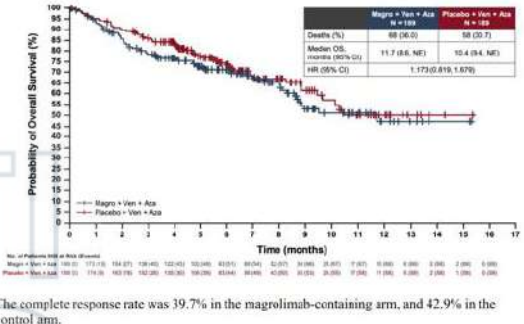


Overall Survival: ENHANCE-2



In the primary analysis population, the complete response rate was 7.2% in the magrolimab-containing arm and 15.6% in the control arm.

Overall Survival: ENHANCE-3



The complete response rate was 39.7% in the magrolimab-containing arm, and 42.9% in the control arm.

Studi Clinici

- Phase 2 study in head and neck squamous cell carcinoma
- Phase 2 study in solid tumors
- Phase 2 study in triple-negative breast cancer
- Phase 2 study in colorectal cancer

Sono riportati in letteratura altri farmaci sperimentali anti-CD47 (sottoclasse IgG4) e proteine di fusione SIRP-alfaFc (sottoclasse IgG1).

Transfusion management in the era of magrolimab (Hu5F9-G4), an anti-CD47 monoclonal antibody therapy

Nirupama Singh¹ | Julie Staves² | Jill R. Storry³ | Jason Dinoso⁴ |
Camille Renard⁴ | Parul Doshi⁴ | Lisa D.S. Johnson⁴ |
Connie M. Westhoff⁵ | Michael F. Murphy⁶

Agisce come segnale self, «Don't eat me»

Ha un ruolo nella fagocitosi per la regolazione dei processi cellulari attraverso i macrofagi (legame CD47-SIRP α)

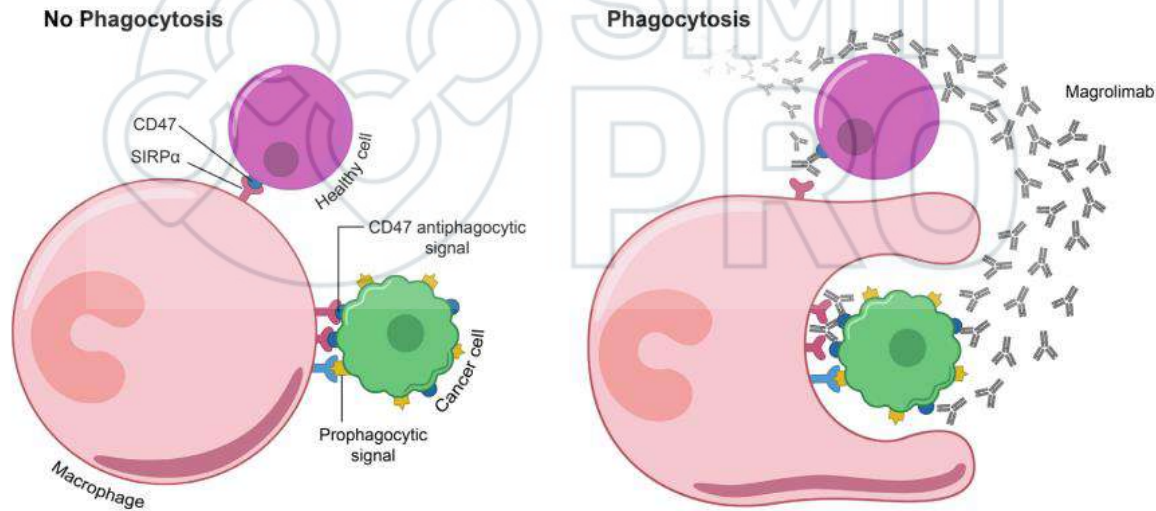
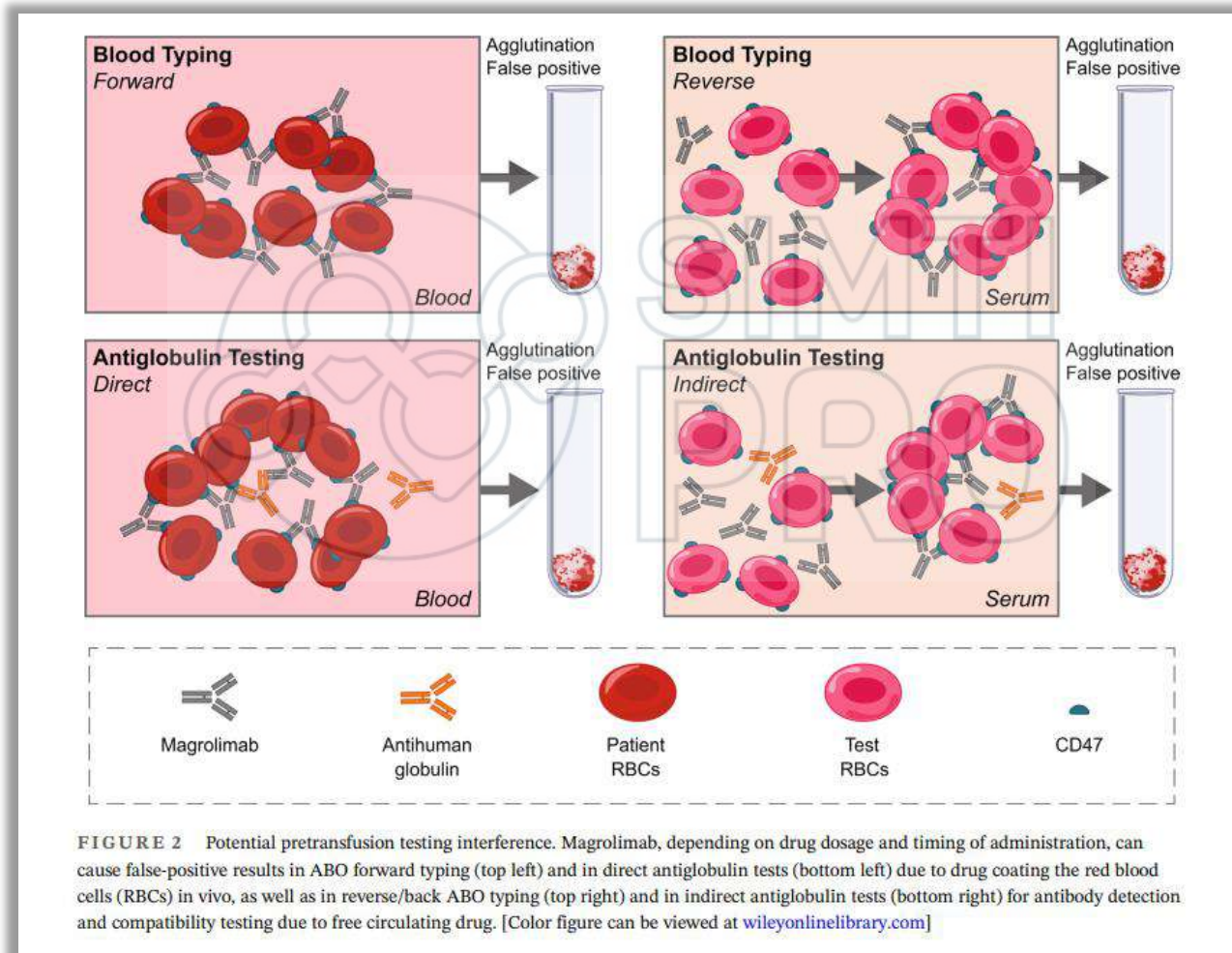


FIGURE 1 Mechanism of action of magrolimab. CD47 is an antiphagocytic signal that is overexpressed in multiple cancers, including acute myeloid leukemia, leading to immune evasion. Magrolimab, an immunoglobulin G4 anti-CD47 monoclonal antibody, enhances elimination of tumor cells through masking of CD47 and mediating macrophage-mediated phagocytosis. SIRP α , signal regulatory protein α . [Color figure can be viewed at [wileyonlinelibrary.com](https://onlinelibrary.com)]

Transfusion management in the era of magrolimab (Hu5F9-G4), an anti-CD47 monoclonal antibody therapy

Nirupama Singh¹ | Julie Staves² | Jill R. Storry³ | Jason Dinoso⁴ |
Camille Renard⁴ | Parul Doshi⁴ | Lisa D.S. Johnson⁴ |
Connie M. Westhoff⁵ | Michael F. Murphy⁶



Received: 3 March 2023 | Revised: 14 September 2023 | Accepted: 18 September 2023
 DOI: 10.1111/brf.12397

REVIEW

TRANSFUSION

Transfusion management in the era of magrolimab (Hu5F9-G4), an anti-CD47 monoclonal antibody therapy

Nirupama Singh¹ | Julie Staves² | Jill R. Storry³ | Jason Dinoso⁴ |
 Camille Renard⁴ | Parul Doshi⁴ | Lisa D.S. Johnson⁴ |
 Connie M. Westhoff⁵ | Michael F. Murphy⁶

	Magrolimab (anti-CD47)	Daratumumab, isatuximab (anti-CD38)
Testing interference		
ABO typing	Possible	No
Rh and extended antigen typing	Possible	No
DAT testing	Positive or false negative	Negative or weak positive
Antibody detection and cross-match	Strong positive (all phases possible) ^a	Weak 1+ (IAT only)
Mitigation strategies		
Communicate drug therapy to the blood bank	Yes	Yes
ABO/Rh and extended phenotyping prior to treatment	Yes	Optional
Test plasma against RBC treated with DTT or trypsin	Not effective	Yes ^b
Use anti-human globulin that does not detect IgG4	Yes	Not effective
Adsorption onto allogenic RBCs or platelets	Effective (multiple) ^a	Not effective

Abbreviations: DAT, direct antiglobulin test; DTT, dithiothreitol; IAT, indirect antiglobulin test; RBC, red blood cell.

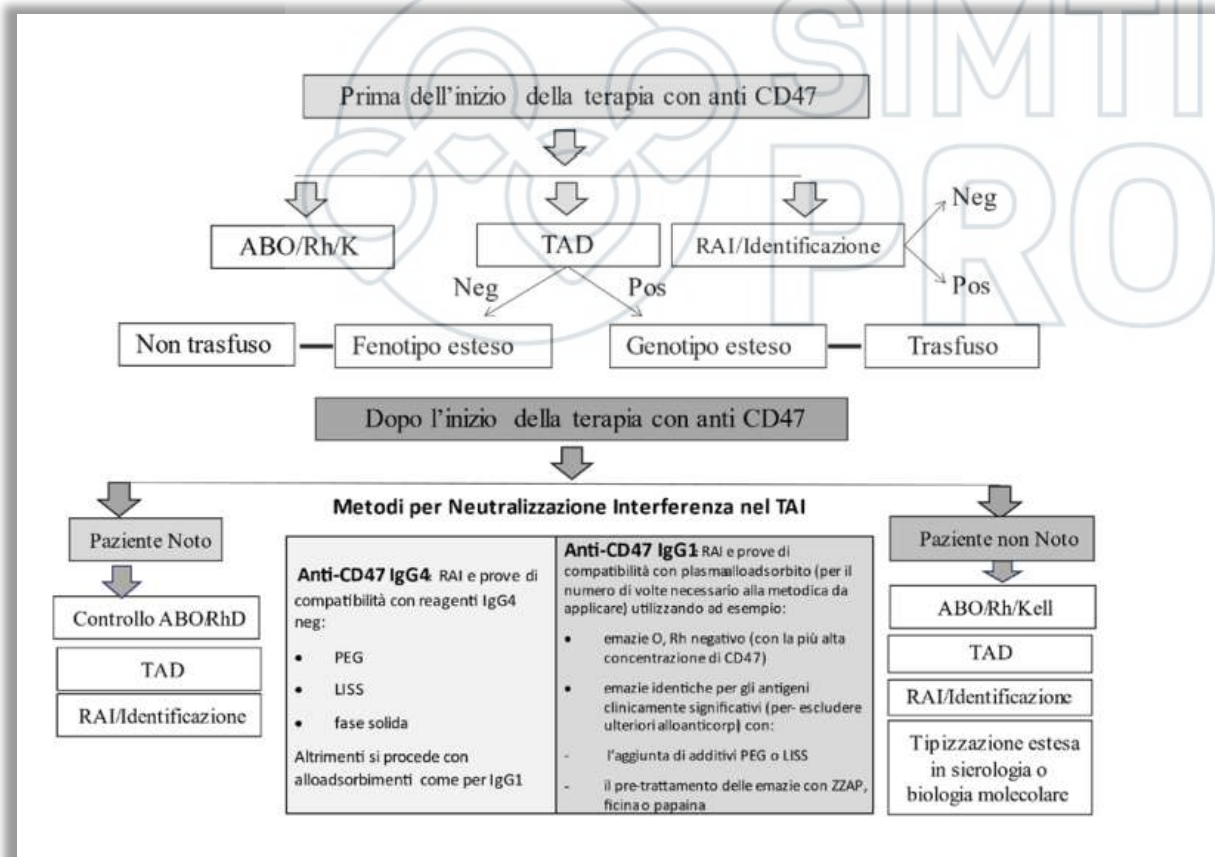
^aDependent on amount of circulating drug.

^bCaution: Antibodies to Kell, Yt, Dombrock, and Lutheran antigens and some other uncommon specificities are not detected with DTT treated cells; antibodies to M, N, Dombrock, and Lutheran antigens and some other

Secondo le attuali evidenze scientifiche, le due **strategie diagnostiche utilizzate a livello internazionale per la neutralizzazione dell'interferenza** dovuta alla terapia con anticorpi anti-CD47 sono rappresentate da:

- utilizzo di metodiche o sieri antiglobuline privi di reattività anti-IgG4
- effettuazione di adsorbimenti ripetuti con emazie (o con piastrine), al fine di ridurre la concentrazione dell'anticorpo (**paragrafo 3.3**).

Si raccomanda di effettuare il **processo di convalida** per qualsiasi metodo adottato dalla ST per la mitigazione dell'interferenza da anticorpi monoclonali anti-CD47.



3.3 - Procedure tecniche per la neutralizzazione dell'interferenza con alloadsorbimenti

A) Per gli anticorpi monoclonali anti-CD47 di sottoclasse IgG4

Si raccomanda di procedere per la ricerca degli anticorpi irregolari e le prove di compatibilità con sieri anti globuline umane in provetta o con metodiche che **non rilevino anticorpi di sottoclasse IgG4:**

- a) Fase liquida (provetta) con mezzi potenzianti (LISS o PEG).
- b) Fase solida.

B) Per gli anticorpi monoclonali di sottoclasse IgG4, in assenza dei suddetti reagenti emodiagnostici che mitigano l'interferenza o di mAb di sottoclasse IgG1

Si raccomanda di procedere per la ricerca degli anticorpi irregolari e le prove di compatibilità con **alloadsorbimenti multipli** fino alla neutralizzazione della panreattività sierologica.

Per aumentare l'efficacia dell'adsorbimento, le emazie possono essere pretrattate con enzimi proteolitici o ZZAP. Il PEG viene aggiunto dopo adsorbimenti multipli per evitare che l'eccessiva diluizione del plasma determini un risultato falsamente negativo.

La **tipizzazione genomica** è **raccomandata** nei seguenti casi:

- in caso di riscontro di alloimmunizzazione successivamente all'inizio della terapia
- in caso di TAD positivo o recente trasfusione (entro 3 mesi)
- in tutti i casi in cui non sia possibile una ricostruzione certa dell'anamnesi trasfusionale (consultabile dagli operatori sanitari nel sistema gestionale)

Negli altri casi è indicata la **tipizzazione sierologica** (in base all'organizzazione della ST).

Per il metodo di assegnazione dei concentrati eritrocitari **sono raccomandati** i seguenti approcci in base all'esito della tipizzazione ABO e della RAI, e all'urgenza della richiesta:

- A) Gruppo certo:** assegnare concentrato eritrocitario identico o compatibile per gli antigeni clinicamente significativi.
- B) Gruppo ABO discrepante per interferenza da anti-CD47:** assegnare concentrato eritrocitario di gruppo O.
- C) Gestione dell'interferenza da anti-CD47 nella RAI e nel cross-match sierologico (Figura 4):**
 - utilizzare per il TAI, se disponibili presso la ST, reagenti IgG4 negativi (*paragrafo 3.3*);
 - se reagenti non disponibili o interferenza non risolta, eseguire alloadsorbimenti (*paragrafo 3.3*).
- D) Richiesta trasfusionale in emergenza:**
 - **Gruppo ABO certo:** assegnare concentrato eritrocitario identico o compatibile per ABO/RhD/fenotipo Rh e Kell negativo.
 - **Gruppo ABO non disponibile o discrepante per interferenza da anti-CD47:** assegnare concentrato eritrocitario di gruppo O, RhD negativo, Kell negativo.

Figura N.3: RAI dopo l'inizio del trattamento con Magrolimab (IgG4) e metodo di assegnazione

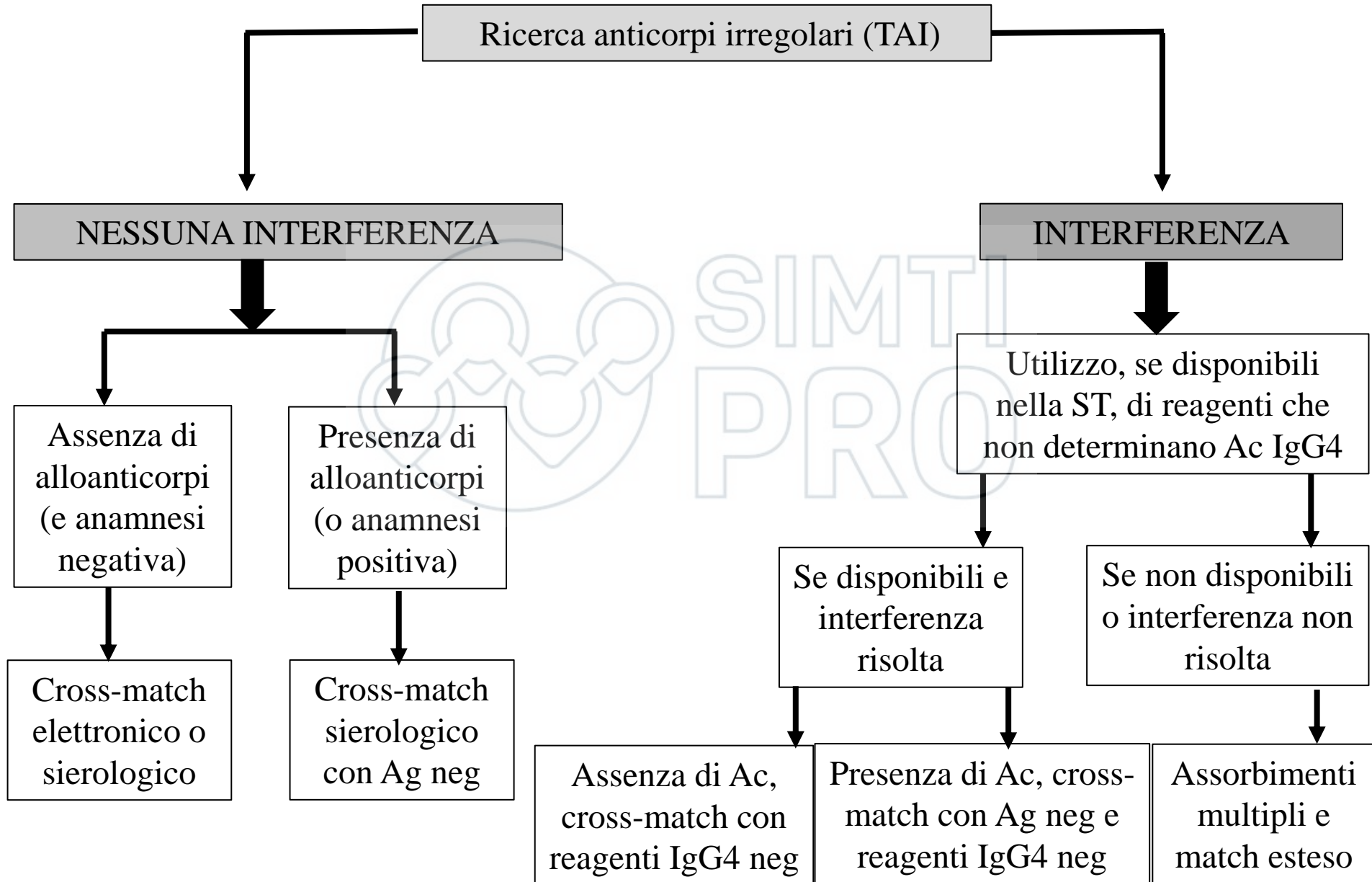


Tabella IV - Differenze tra l'interferenza e le strategie di mitigazione da mAb anti-CD38 e anti-CD47

Anticorpo monoclonale (mAb)	anti-CD38	anti-CD47
Tipo di farmaco e sottoclasse di IgG	moAb (IgG1)	moAb (IgG4)/ proteine di fusione (IgG1)
Indagine immunoematologica	Interferenza da anti-CD38	Interferenza da anti-CD47 (IgG1/IgG4)
Tipizzazione antigeni ABO/Rh	No	No/Si (IgG4)
Tipizzazione altri antigeni eritrocitari	Si	Si
TAD	No/Si	Si (IgG1) No/Si(IgG4)
Eluato	No/Si	Si
Autocontrollo	No/Si	Si
Screening anticorpale	Si	Si
Identificazione anticorpale	Si	Si
Cross-match sierologico	Si	Si
Strategia di mitigazione	anti-CD38	anti-CD47 (IgG1/IgG4)
Fase liquida: TAI in albumina, LISS o PEG	Efficace	Non efficace
Utilizzo di reagenti AHG che non rilevano anticorpi di sottoclasse IgG4	Non efficace	Efficace (IgG4), non efficace (IgG1)
Tecniche enzimatiche	Efficacia variabile	Non efficace
Agenti riducenti (es. DTT)	Efficace	Non efficace
Tecniche di adsorbimento	Non efficace	Efficace
Antigeni solubili	Efficace	Efficace

Tabella VI - Modalità operative condivise prima dell'inizio della terapia con anticorpi monoclonali

**T
A
B
E
L
L
A

R
I
A
S
S
U
N
T
I
V
A**

Medico Curante - Ematologo o altro Specialista	Struttura Trasfusionale
1. Comunicazione alla ST appena stabilito lo schema terapeutico con anticorpi monoclonali (anti-CD38 o anti-CD47).	1. Verifica nel database se il paziente è già noto e valutazione degli esami precedenti.
2. Richiesta immediata alla ST di indagini immunoematologiche per il corretto inquadramento della condizione sierologica di base prima del trattamento con mAb (anti-CD38 o anti-CD47).	2. Segnalazione nel database dell'inizio della terapia con mAb (anti-CD38 o anti-CD47).
3. Rilascio nota informativa al paziente sull'effetto della terapia con mAb (anti-CD38 e anti-CD47) nel determinare interferenza nelle indagini immunoematologiche. Presentazione della nota informativa in caso di ricovero in altra Struttura Ospedaliera.	3. Se il paziente non è noto: <ul style="list-style-type: none"> - esecuzione tipizzazione ABO/Rh/K con risoluzione della causa delle eventuali discrepanze sierologiche; - ricerca/Identificazione anticorpi irregolari e TAD.
4. Comunicazione tempestiva alla ST se il paziente fosse già in trattamento con mAb (anti-CD38 e anti-CD47) al momento dell'accesso in ospedale per poter gestire in modo mirato l'eventuale interferenza sierologica (per anti-CD38 paragrafi 2.2, 2.3, per anti-CD47 paragrafi 3.2, 3.3).	4. Se il paziente è noto: <ul style="list-style-type: none"> - ABO/Rh di conferma; - ricerca/identificazione anticorpi irregolari e TAD.
	5. Tipizzazione estesa (ove indicata) almeno per gli antigeni Fya, Fyb, Jka, Jkb, M, N, S, s, eseguita con: <ol style="list-style-type: none"> a. metodi sierologici se il paziente non è stato trasfuso negli ultimi 3 mesi e il TAD risulta negativo; b. metodi molecolari negli altri casi dove raccomandati.
	6. Rilascio al paziente della documentazione immunoematologica sierologica e molecolare.
	7. Processo di convalida dei metodi adottati dalla ST per la mitigazione dell'interferenza da farmaci anti-CD38 (es. DTT) o anti- CD47 (es. adsorbimenti multipli).
	8. In caso di impossibilità della ST a risolvere l'interferenza rivolgersi a LIR e LBM.
9. Dopo l'inizio della terapia con mAb consultare: per anti-CD38 paragrafi 2.2, 2.3, per anti-CD47 paragrafi 3.2, 3.3	

CONCLUSIONI

La gestione del paziente per il quale si preveda l'impiego di anticorpo monoclonale necessita una **stretta collaborazione tra Struttura Trasfusionale e Unità Clinica** per la condivisione delle modalità operative relative ai test pre-trasfusionali raccomandati pre e post-trattamento.

Si raccomanda di effettuare il **processo di convalida** per qualsiasi metodo adottato dalla ST per la mitigazione dell'interferenza da anticorpi monoclonali.

In caso di impossibilità della ST a risolvere l'interferenza si suggerisce di consultare un **Laboratorio di Immunoematologia di Riferimento (LIR) e di Biologia Molecolare (LBM)**

Rilasciare una **nota informativa per il paziente** sull'effetto della terapia con anticorpo monoclonale nel determinare interferenza nei test immunoematologici; tale nota dovrebbe essere presentata prontamente in caso di ricovero in altra Struttura Ospedaliera.

Rilasciare al paziente la **documentazione relativa alle indagini immunoematologiche.**



Ringraziamenti

Innanzitutto, ringrazio i componenti del Gruppo di Redazione che hanno collaborato con me alla revisione delle Raccomandazioni del 2016 con i loro preziosi contributi scientifici e la grande expertise su questi temi.

Le attuali Raccomandazioni sono il frutto di un lavoro di squadra basato su condivisione e integrazione di conoscenze e competenze di alcuni Consiglieri Nazionali (Gianluca e Serelina), di esperti di Immunoematologia (Donatella, Erica e Nicoletta) e di Componenti del Coordinamento Nazionale degli Affiliati Tecnici (Melania e Salvatore).

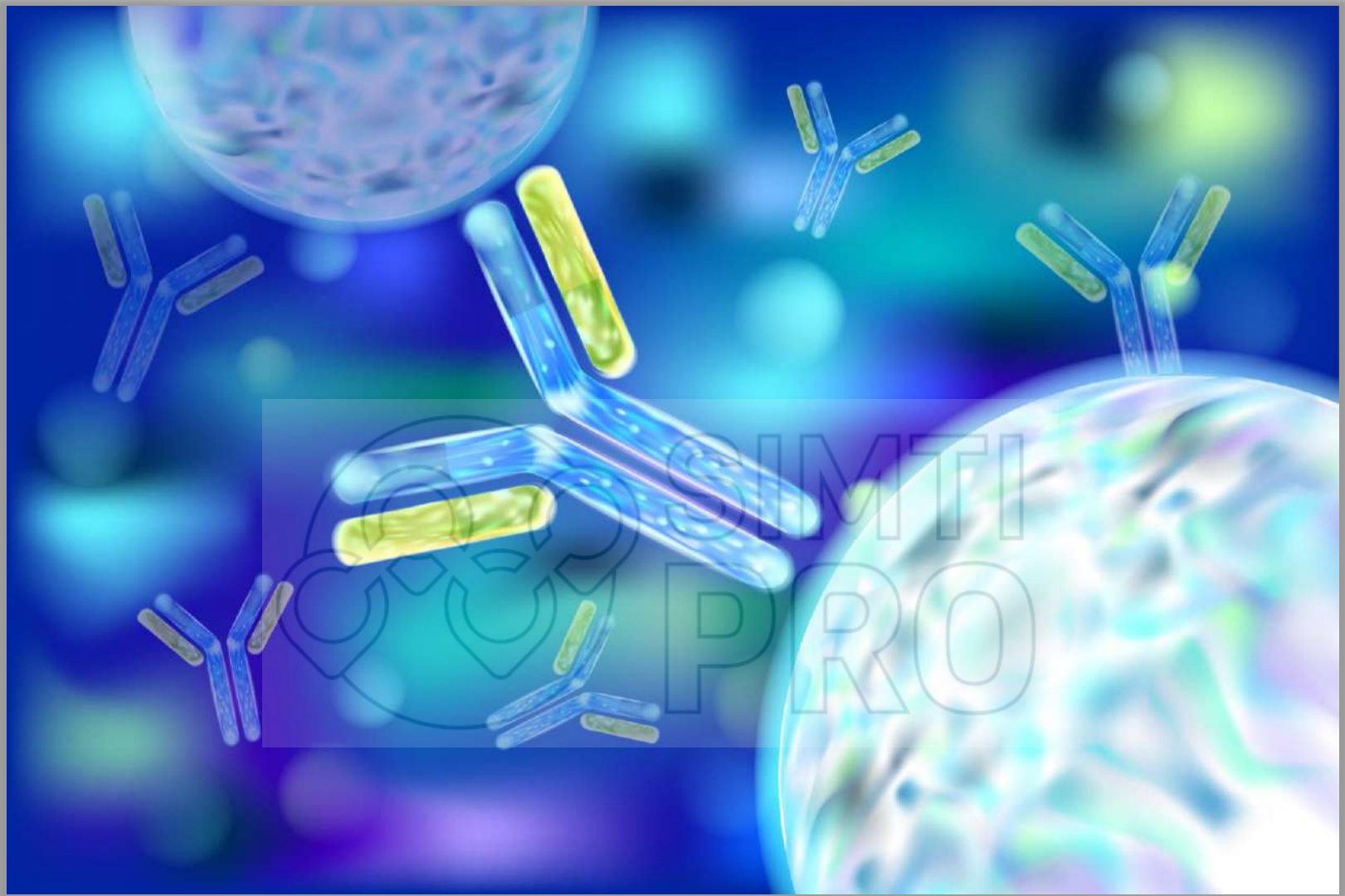
Desidero inoltre rivolgere un ringraziamento speciale a Roberta Frisenda della Segreteria SIMTI di Roma per il supporto organizzativo e alla Segreteria SIMTIPRO di Milano (Giuseppe Aprili, Elena D'Este e Camilla Granzella) per la realizzazione grafica delle nostre Raccomandazioni 2023.

Infine, ringrazio di cuore il nostro Presidente, Dott. Francesco Fiorin, e i miei Colleghi del Consiglio Direttivo che hanno fortemente voluto, creduto e sostenuto la revisione delle Raccomandazioni che vi proponiamo sperando vivamente che possano essere apprezzate e soprattutto che risultino utili per le vostre attività quotidiane.



Antonella Matteocci

Coordinatore del Gruppo di Redazione



GRAZIE PER L'ATTENZIONE!