

DaraEx plus

Version 9.0_DE_CE, 2023-06-21

	In vitro Diagnostikum (IVD)
	~ 30 Tests pro Verpackungseinheit (VE)
	2...8°C
	Siehe Packungsaufdruck

HINWEIS! Jedes schwerwiegende Vorkommnis, das im Zusammenhang mit diesem IVD aufgetreten ist, ist dem Hersteller und der zuständigen Behörde des Mitgliedsstaats, in dem der Anwender und/oder der Patient niedergelassen sind, zu melden.

1. Einleitung

1.1. Beschreibung

Diese Gebrauchsanweisung beschreibt die Anwendung des imusyn **anti-CD38-Antikörper neutralisierenden Agens (DaraEx plus)**

zur Inhibition des Agglutinationseffekts der anti-CD38-Antikörper Daratumumab, Isatuximab und Felzartamab im indirekten Antihumanglobulintest (IAT).

Anti-CD38-Antikörper interferieren mit der Kreuzprobe und der Antikörpersuche im IAT. Dadurch kommt es zu falsch positiven Reaktionen. Diese Interferenz kann bei Daratumumab bis zu 6 Monate nach der letzten Gabe von Daratumumab auftreten!

1.2. Testprinzip

DaraEx plus maskiert das CD38 auf der Zelloberfläche der Erythrozyten und verhindert dadurch die Bindung von anti-CD38-Antikörpern.

1.3. Zweckbestimmung

DaraEx plus ist ein Diagnosehilfsmittel zur Aufhebung der Interferenz von therapeutischen anti-CD38-Antikörpern (Daratumumab, Isatuximab und Felzartamab) bei der Bestimmung von irregulären Antikörpern im IAT. DaraEx plus ist zum manuellen Einsatz mit Gelkartensystemen vorgesehen. DaraEx plus darf ausschließlich von qualifiziertem Personal in Übereinstimmung mit aktuellen lokalen Richtlinien eingesetzt werden, eine Verwendung durch und an Patienten ist nicht vorgesehen. Durch die Verwendung von DaraEx plus können keine qualitativen, semiquantitativen oder quantitativen Aussagen über anti-CD38-Antikörper in der Patientenprobe getroffen werden.

2. Materialien und Geräte

2.1. Definition der Zeichen

- DaraEx plus
- Prozesskontrolle, z.B. Dara-PC
- 0,9% Natriumchlorid-Lösung

2.2. Komponenten

DaraEx plus Fab-Fragment eines anti-CD38-Antikörpers, 300 µl Gesamtvolumen **pro VE**, Proteinkonzentration ≥ 5 mg/ml, konserviert mit 0,1% ProClin® 300



Kann allergische Hautreaktionen verursachen (H317). Schädlich für Wasserorganismen, mit langfristiger Wirkung (H412). Schutzhandschuhe tragen (P280). Bei Hautreizung oder -ausschlag: Ärztlichen Rat einholen/ärztliche Hilfe hinzuziehen (P333+P313). Inhalt/Behälter der Entsorgung gemäß den örtlichen/nationalen/internationalen Vorschriften zuführen (P501).

ACHTUNG!

2.3. Lagerung und Haltbarkeit

Bei 2...8°C lagern. Wenn die Lagerbedingungen eingehalten werden, kann bis zum auf der Primärverpackung und dem Analysenzertifikat angegebenen Haltbarkeitsdatum verwendet werden.

2.4. Vom Anwender bereitzustellende Materialien und Geräte

Materialien und Geräte	Anbieter
- ID-Card LISS/Coombs - Testzellpräparationen für das ID-System	Bio-Rad

Materialien und Geräte	Anbieter
- Anti-Human Globulin Anti-IgG Polyspecific (Rabbit) MTS Card - Testzellpräparationen für das MTS-System	Ortho Clinical Diagnostics
- (z.B. hergestellt aus Daratumumab, oder Dara-PC)	Nicht zutreffend / imusyn
<i>Optional</i> - Reaktionsgefäße aus Polypropylen	Diverse Hersteller
<i>Optional</i> -	Diverse Hersteller
- Gelkartenzentrifuge bzw. Arbeitsstation, passend zum verwendeten Gelkartensystem	Bio-Rad / Ortho Clinical Diagnostics
- Inkubator, 37°C	Diverse Hersteller
- Pipetten und Pipettenspitzen	Diverse Hersteller
- Tischzentrifuge	Diverse Hersteller

Hinweis: Alle mit einem spezifischen Hersteller angegebenen Materialien und Geräte wurden für die Verwendung mit validiert. Andere Materialien oder Geräte müssen vor der Verwendung durch den Anwender validiert werden.

3. Vorbereitung und Durchführung

Bei allen Tätigkeiten ist auf kontaminationsvermeidendes Arbeiten zu achten. Die verwendeten Reagenzien sind vor Gebrauch auf Raumtemperatur zu bringen.



Nur in unbeschädigter Primärverpackung verwenden! Beschädigte -Behältnisse müssen fachgerecht entsprechend lokaler Richtlinien entsorgt werden.

ACHTUNG!

3.1. Probenvorbereitung

Keine hämolytischen oder lipämischen Serum- oder Plasmaproben verwenden. Die Plasmagewinnung kann mit den Antikoagulantien CPD-A, Citrat oder EDTA erfolgen. Partikel, Aggregate oder Fibrinreste müssen vor der Testdurchführung zur Vermeidung von unspezifischen Ergebnissen entfernt werden. Die Erythrozytenpräparationen müssen gemäß den Vorgaben des Herstellers bzw. gemäß den lokalen Vorgaben zur Herstellung und Lagerung von Erythrozytenkonzentraten aufbereitet und aufbewahrt worden sein. Die Einschränkungen des Gelkartensherstellers zum Probenmaterial müssen ebenfalls beachtet werden.



Humane Proben sind potentiell infektiös. Mit den Proben ist gemäß den lokalen Richtlinien umzugehen und die entsprechenden

ACHTUNG! Schutzmaßnahmen sind zu ergreifen.

3.2. Expressprotokoll

Dieses Protokoll für 0,8%ige Erythrozytenpräparationen verwenden (z.B. Testzellpanels oder aus einem Erythrozytenkonzentrat hergestellte Präparationen).

3.2.1. Behandlung der Testzellen

Zu 1 Volumen Zellen (0,8%) das 0,2-fache Volumen hinzugeben, z.B. zu 50 µl Zellen 10 µl . Die Zellen können unmittelbar verwendet werden, die Zugabe kann direkt in der Gelkarte oder in einem separaten Reaktionsgefäß erfolgen.



Die Konzentration der Zellen ist ein kritischer Faktor! Zellpräparationen mit Konzentrationen über 0,8% benötigen ggf. die Zugabe von mehr (s. auch Kapitel 3.3)!

ACHTUNG!

3.2.2. Testverfahren

Die behandelten Zellen im IAT-System gemäß der Gebrauchsanweisung des Herstellers verwenden.

Zusätzlich zu den Proben **sollte eine Prozesskontrolle mitgeführt werden. Wird eine Zelle nach -Behandlung weiterhin durch eine Probe agglutiniert, muss die betroffene Zelle zwingend mit der getestet werden. Die ist wie eine Probe einzusetzen.**

Als ist Dara-PC oder 0,5 mg/ml Daratumumab in oder eine bekannte und sonst nicht-reaktive, anti-CD38-Antikörper-enhaltende Probe zu verwenden.

⚠ Die Pipettierreihenfolge ist ein kritischer Faktor! Die Behandlung der Zellen mit **DaraEx plus** (Kapitel 3.2.1) muss vor Zugabe der Probe bzw. **PK** im IAT (Kapitel 3.2.2) erfolgen!

3.3. Alternativprotokoll

Dieses Protokoll für 1,6%ige Erythrozytenpräparationen verwenden, z.B. wenn das Expressprotokoll nicht erfolgreich war.

3.3.1. Behandlung der Testzellen

Zu 1 Volumen Erythrozyten (1,6%) dasselbe Volumen **DaraEx plus** hinzugeben (finale Zellkonzentration 0,8%), z.B. zu 25 µl Zellen 25 µl **DaraEx plus**. Die Zellen können unmittelbar verwendet werden, die Zugabe kann direkt in der Gelkarte oder in einem separaten Reaktionsgefäß erfolgen.

3.3.2. Testverfahren

Die **DaraEx plus**-behandelten Zellen im IAT-System gemäß der Gebrauchsanweisung des Herstellers verwenden.

Zusätzlich zu den Proben muss eine Prozesskontrolle **PK**, wie in Kapitel 3.2.2 beschrieben, mitgeführt werden.

⚠ Die Pipettierreihenfolge ist ein kritischer Faktor! Die Behandlung der Zellen mit **DaraEx plus** (Kapitel 3.3.1) muss vor Zugabe der Probe bzw. **PK** im IAT (Kapitel 3.3.2) erfolgen!

4. Auswertung und Fehlerbehandlung

4.1. Auswertung

Die Behandlung der Testzellen mit **DaraEx plus** sollte in den meisten Fällen die durch den anti-CD38-Antikörper verursachte Agglutination vollständig inhibieren. Der IAT kann so ausgewertet werden, als ob kein anti-CD38-Antikörper in der Probe vorläge.

DaraEx plus-behandelte Zellen sollten nicht mit der **PK** reagieren. Falls die Zellen sowohl mit der **PK** als auch mit der Probe agglutinieren, ist das Testergebnis ungültig und kann nicht verwendet werden.

4.2. Fehlerbehandlung

Problem	Mögliche Ursache	Lösungsansatz
DaraEx plus -behandelte Zellen werden durch die Probe, aber nicht durch die PK agglutiniert.	Irreguläre Antikörper in der Probe.	Den IAT so auswerten, als ob kein anti-CD38-Antikörper in der Probe vorläge.
	Anti-CD38-Antikörper-Konzentration in der Probe zu hoch.	Siehe Kapitel 5.1 Grenzen des Verfahrens.
DaraEx plus -behandelte Zellen werden sowohl durch die PK als auch durch die Probe agglutiniert.	Pipettierreihenfolge nicht eingehalten (Zugabe von DaraEx plus nach oder während der Zugabe der PK bzw. Probe zu den Zellen).	Sicherstellen, dass die PK und die Probe zu zuvor DaraEx plus -behandelten Zellen gegeben werden.
	Unvollständige Inhibition der durch therapeutische anti-CD38-Antikörper vermittelten Agglutination.	Sicherstellen, dass nach Anleitung gearbeitet wurde und ggf. den Test wiederholen. Wenn nach Kapitel 3.2 gearbeitet wurde, die Testzellen auf 1,6% einstellen und den Test gemäß Kapitel 3.3 wiederholen.
	Zu hohe CD38-Expression auf den verwendeten Testzellen.	Wenn möglich, den Test mit anderen Testzellen wiederholen.

Bitte auch die Hinweise des Gelkartenherstellers zur Fehlerbehandlung und zu den Grenzen des Verfahrens beachten! Für technische Unterstützung können Sie sich auch an den Hersteller wenden (Kontakt s.u.).

5. Leistungsmerkmale

5.1. Grenzen des Verfahrens

DaraEx plus wurde mit den Standard-Volumina in den angegebenen Gelkartensystemen getestet. Die Verwendung von anderen Volumina als in den

Gebrauchsanleitungen der Gelkartenhersteller angegebenen, insbesondere die Verwendung von mehr Probenvolumen, kann dazu führen, dass die anti-CD38-Interferenz nicht vollständig aufgehoben wird. Die Verwendung anderer Gelkartensysteme oder IAT-Verfahren als die in Kapitel 2.4 aufgeführten kann zu falschen Ergebnissen führen und muss daher zuvor vom Anwender validiert werden.

Proben von Patienten mit hohen Konzentrationen an freiem anti-CD38-Antikörper, z.B. von Patienten, die erst kürzlich mit therapeutischem anti-CD38-Antikörper behandelt wurden, oder Zellen mit hoher CD38-Expression können unter Umständen nicht vollständig inhibiert werden.

DaraEx plus wurde nur hinsichtlich der Inhibition der Agglutination durch in die Kapitel 1.1 aufgeführten anti-CD38-Antikörper validiert. Die Inhibition anderer Antikörper, auch anderer anti-CD38-Antikörper, durch **DaraEx plus** wurde nicht getestet.

Nicht-Befolgen dieser Anweisung kann zu falschen Ergebnissen führen. Insbesondere die Verwendung von mehr Zellen oder Zellen einer höheren Konzentration kann eine unvollständige Inhibition der anti-CD38-Interferenz verursachen. Eine verlängerte Inkubation von Zellen mit **DaraEx plus**, bspw. durch Lagerung behandelter Zellen, kann ebenfalls zu falschen Ergebnissen führen.

Die Behandlung der Testzellen nach Kapitel 3.2 führt zu einer leichten Verdünnung der Probe im Testsystem (in der Regel etwa 12%). Es ist nicht auszuschließen, dass es dadurch zu einer Verringerung der Reaktionsstärke bei niedrig-titrigen Antikörpern kommt.

Die Behandlung der Testzellen mit **DaraEx plus** kann zu einer spezifischen Verstärkung der Agglutination durch anti-M- oder anti-N-Antikörper um bis zu eine Reaktionsstärke führen.

Die Kontamination von Reagenzien oder Proben, der Gebrauch von Reagenzien über ihr Verfallsdatum hinaus, sowie die Verwendung von nicht-empfohlenen Reagenzien und Geräten kann zu falschen Ergebnissen führen.

5.2. Potentielle Störsubstanzen

Durch die im Lagerpuffer von **DaraEx plus** enthaltene Chemikalie ProClin® 300 wurde keine Beeinträchtigung der Reaktionen im IAT festgestellt.

5.3. Spezifische Leistungsmerkmale

Klinische Leistungsdaten zeigen eine bessere Leistung (vollständige Aufhebung der Daratumumab-vermittelten Interferenz) von **DaraEx plus** als die DTT-Behandlung gemäß DGTI-Empfehlung².

Behandlung	Leistung	n _{inhibiert} / n _{gesamt}
DaraEx plus	86,5%*	128 / 148
DTT	68,2%	101 / 148

* Zur Leistungsbewertung wurden die Tests zunächst nach Kapitel 3.2 (Expressprotokoll) durchgeführt. Bei einer unvollständigen Inhibition (62) wurde der Test gemäß Kapitel 3.3 (Alternativprotokoll) wiederholt. Zur Bewertung der Leistung wurden die Tests gezählt, in denen entweder durch das Expressprotokoll (86/148) oder die Wiederholung des Tests im Alternativprotokoll (42/62) die anti-CD38-vermittelte Interferenz vollständig aufgehoben wurde.

6. Referenzen

- Oostendorp M, Lammerts van Bueren JJ, Doshi P, et al. When blood transfusion medicine becomes complicated due to interference by monoclonal antibody therapy. *Transfusion*. 2015;55(6 Pt 2):1555-1562.
- Empfehlung zum Vorgehen bei Störungen der serologischen Diagnostik durch Daratumumab und andere therapeutische monoklonale Antikörper gegen CD38, Version 2 vom 01.07.2019, Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI), Sektion V: Immunhämatologie und Immungenetik.

Patent EP3548898B1.

⚠ HINWEIS! Bitte überprüfen Sie regelmäßig auf imusyn.de/IFU, ob es Aktualisierungen zu dieser Gebrauchsanweisung gibt.

Änderungen zur Vorversion sind farblich hervorgehoben.

CE 01 97