

MIELOMA MULTIPLO E DARATUMUMAB: APPROCCIO INTEGRATO NELL'ATTIVITA' DEL TSLB DALLA DIAGNOSI, ALL'ALLESTIMENTO DEL FARMACO, ALLA RILEVAZIONE DELL'INTERFERENZA SIEROLOGICA NEL TEST DI COOMBS INDIRETTO.

Autori: Casani S.¹ Levetti S.² Sartania E.C.³ Martinello V.⁴ Bonsi M.¹ Tandelle A.¹ Modesti G.¹

¹A.S.U. Friuli Centrale, ²A.O. Ordine Mauriziano, ³A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino, ⁴IRCCS CRO Aviano.

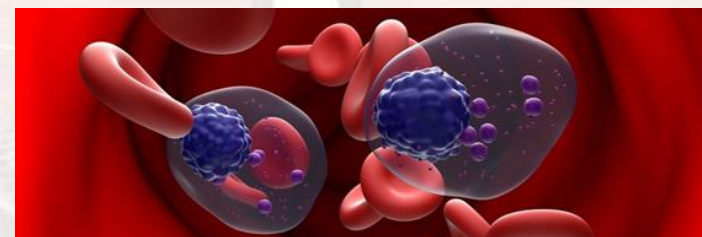


Fig.1 Raffigurazione Mieloma multiplo
[\[https://www.aboutpharma.com\]](https://www.aboutpharma.com)

INTRODUZIONE

Il mieloma multiplo (MM) è una neoplasia maligna clonale delle plasmacellule che rappresenta il 10% circa delle patologie ematologiche (Fig. 1). È preceduto da una condizione pre-maligna definita Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). Lo stadio intermedio tra MGUS e MM è associato ad un rischio di progressione più elevato (10% annuo) ed è definito mieloma multiplo smoldering (SMM) (Fig.2). Il MM è caratterizzato da anomalie citogenetiche primarie e secondarie. Le prime comprendono trisomie e traslocazioni delle catene pesanti delle immunoglobuline (IgH) che classificano il MM e MGUS in più sottotipi; le seconde sono caratterizzate da altre mutazioni, che possono influenzarne il decorso, la risposta alla terapia e la prognosi.

Nel 2014, l'International Myeloma Working Group (IMWG) ha aggiornato i criteri diagnostici per il MM. La revisione principale ha previsto l'aggiunta di tre biomarcatori altamente specifici (plasmacellule clonali del midollo osseo $\geq 60\%$, rapporto FLC sierico ≥ 100 , >1 lesione focale su MRI) a quelli già esistenti come l'ipercalcemia, l'insufficienza renale, l'anemia o le lesioni ossee.

La terapia prevede l'utilizzo di combinazioni di vari farmaci (immuno-modulanti, inibitori del proteasoma, anticorpi monoclonali, cortisonici) e il trapianto autologo di cellule staminali periferiche. Nei pazienti refrattari ai trattamenti standard sono disponibili nuove opzioni terapeutiche promettenti, come gli anticorpi bi-specifici, che attivano il sistema immunitario contro le cellule della malattia, e le cellule CAR T, linfociti ingegnerizzati in grado di attaccare il mieloma grazie a un recettore specifico.

Nel novembre 2015, la Food and Drug Administration ha approvato Daratumumab in monoterapia per i pazienti con MM che hanno ricevuto almeno tre precedenti linee di terapia. E' un anticorpo monoclonale umano che si lega alla proteina CD38, proteina di superficie iperespressa nelle cellule di mieloma indipendentemente dalla fase della malattia, che ne provoca la morte tramite diversi meccanismi d'azione immunomediati, come citotossicità, fagocitosi o apoptosi (Fig. 4). In associazione ad esso, a seconda della diagnosi, vengono utilizzati anche Lenalidomide, Desametasone, Bortezomib, Melfalan, Talidomide e Prednisone. E' disponibile in formulazioni somministrabili per via sottocutanea o endovena.

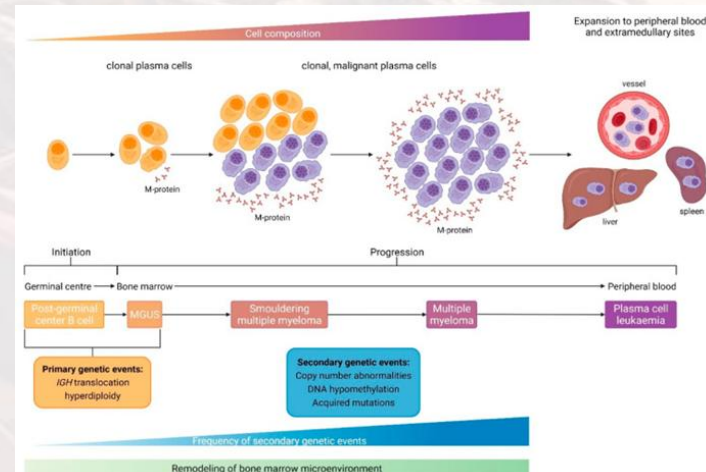


Fig.2 Raffigurazione MGUS, SMM e MM
<https://www.researchgate.net>

OBIETTIVO

Descrivere il percorso del Tecnico Sanitario di Laboratorio Biomedico (TSLB) durante le fasi di diagnosi, allestimento della terapia con Daratumumab e gestione delle interferenze sierologiche del test di Coombs indiretto.

MATERIALI E METODI:

Sono state selezionate e analizzate raccomandazioni nazionali, internazionali e linee guida pertinenti. Le informazioni raccolte sono state sintetizzate per fornire un quadro completo delle competenze e delle attività del TSLB, evidenziandone il ruolo cruciale che ricopre 1,2,3,4.

ANALISI E DATI DIAGNOSTICI: L'analisi diagnostica del MM si avvale di laboratori specializzati come quelli di Anatomia Patologica, Citogenetica e Biochimica clinica, che individuano anomalie cellulari e genetiche. La diagnosi si basa su esami ematochimici (emocromo, calcio, creatinina, beta-2 microglobulina), immunofissazione delle urine e del siero, elettroforesi delle proteine (sierica e urinaria) e analisi delle catene leggere libere (rFLC). È fondamentale la valutazione citogenetica e con FISH (Fluorescent In Situ Hybridization) delle cellule del midollo, perché tali tecniche rilevano trisomie o traslocazioni coinvolgenti IgH, oltre alle anomalie secondarie come gain(1q) o del(17p). Clinicamente, l'80% dei pazienti presenta anemia normocitica-normocromica, con valori elevati di azotemia e altri marker. Secondo i criteri internazionali la diagnosi si conferma con la presenza di plasmacellule $\geq 10\%$ nel midollo, ipercalcemia, insufficienza renale e anemia.

FARMACIA OSPEDALIERA: L'allestimento di Daratumumab in UFA (Unità Farmaci Antiblastici) avviene in un ambiente controllato e sterile per garantire la sicurezza del paziente e del personale tecnico coinvolto. La manipolazione e la preparazione di questo farmaco richiede infatti un ambiente dedicato e specifiche procedure per minimizzare il rischio di contaminazione e errori. All'interno dell'UFA si adottano per questo rigorose misure operative e di manipolazione basate su linee guida nazionali ed internazionali, che prevedono l'uso di dispositivi medici e DPI adeguati e procedure di controllo e validazione di processo e dell'ambiente. Il personale, qualificato e formato, garantisce la qualità e la sicurezza del preparato.

IMMUNOEMATOLOGIA: Il Daratumumab può interferire con il test di Coombs indiretto. Per queste ragioni il laboratorio di immunoematologia grazie all'attività specialistica dei tecnici adotta metodiche specifiche volte a superare l'interferenza causata dall'azione del farmaco sul recettore CD38, presente anche sulle emazie, per garantire trasfusioni sicure. Circa il 25-30% dei pazienti trattati con Daratumumab infatti necessita di trasfusioni, ma la panreattività del farmaco maschera anticorpi clinicamente significativi e rende difficoltosa la determinazione della compatibilità trasfusionale. I protocolli di neutralizzazione utilizzati dai tecnici prevedono l'impiego di Ditiotreitolo (DTT) 0.2 M, che denatura il CD38 sugli eritrociti, consentendo di individuare correttamente gli anticorpi irregolari. È pertanto fondamentale il ruolo del tecnico nell'effettuare la tipizzazione completa e la ricerca di anticorpi irregolari prima del trattamento, e adottare strategie di mitigazione che garantiscano la sicurezza trasfusionale, anche fino a sei mesi dopo l'ultima somministrazione di Daratumumab.

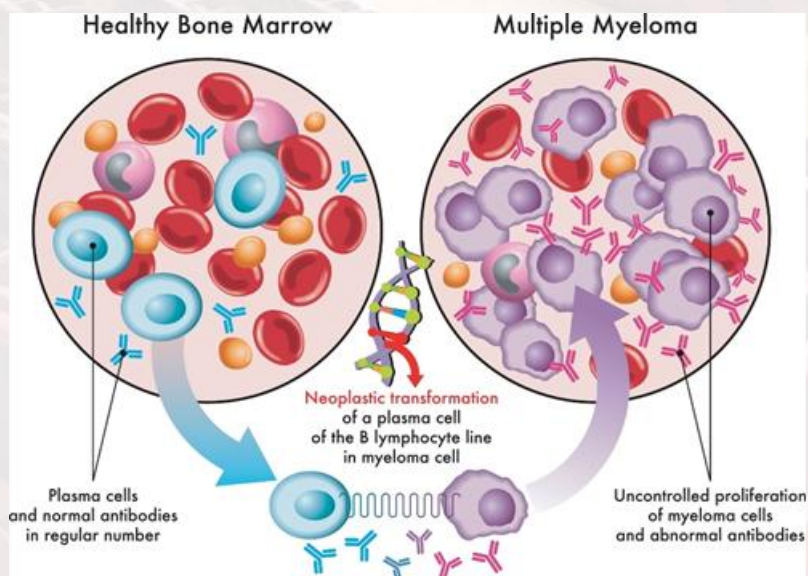


Fig.3 Fisiopatologia del MM

[<https://www.universimed.com>]

RISULTATI

Il mieloma multiplo (MM) è una neoplasia maligna delle plasmacellule che rappresenta circa il 10% delle patologie ematologiche. L'approccio integrato del TSLB è fondamentale in tutte le fasi, dalla diagnosi con esami ematochimici, immunofissazioni e elettroforesi, fino alla conferma citogenetica tramite FISH e analisi del midollo osseo. Dopo la diagnosi, l'ematologo sceglie la terapia più efficace, spesso utilizzando la Target Therapy come il Daratumumab, somministrato in farmacie ospedaliere grazie all'attività dei TSLB e dei Farmacisti che ne garantiscono la qualità e la sicurezza. Durante il trattamento, possono essere necessari trattamenti di supporto ematologico mediante trasfusioni di emazie fresche, per l'anemia. Tuttavia, l'interferenza del Daratumumab nelle analisi immunoematologiche può complicare i test di compatibilità, richiedendo protocolli specifici per neutralizzare l'anticorpo e migliorare l'accuratezza diagnostica e clinica.

CONCLUSIONI

Il TSLB si dimostra un professionista essenziale nel processo di diagnosi e cura del MM, grazie alle sua formazione tecnica di base e acquisita sul campo. Attraverso la messa in pratica delle Good Laboratory Practices (GLP) e delle Good Manufacturing Practices (GMP), contribuisce a garantire processi efficaci, sicuri e di qualità per il paziente. Non è solo un esecutore, ma un professionista «core» che, grazie all'esperienza sul campo e ai programmi di formazione continua, ha sviluppato conoscenze e competenze di elevata qualità. Il TSLB, per le sue abilità tecniche, scientifiche e capacità organizzative, ha oggi un ruolo sempre più importante nella gestione dei processi all'interno dei laboratori, occupandosi di eseguire e validare tecnicamente metodiche che contribuiscono efficacemente alla diagnosi e al monitoraggio delle patologie, con elevati standard di qualità.

BIBLIOGRAFIA

1. Raccomandazione per la prevenzione degli errori in terapia con farmaci antineoplastici, Raccomandazione n.14 del Ministero della Salute, ottobre 2012.
2. Raccomandazioni per la gestione trasfusionale dei pazienti in trattamento con anticorpi monoclonali anti-CD38 e anti-CD47. Ed 2023 SIMTI.
3. GU Serie Generale n.256 del 16-10-2020 (Determina 08-10-2020).
4. Directive 2004/9/EC of the European Parliament and of the Council of 11 February 2004 on the inspection and verification of good laboratory practice (GLP).

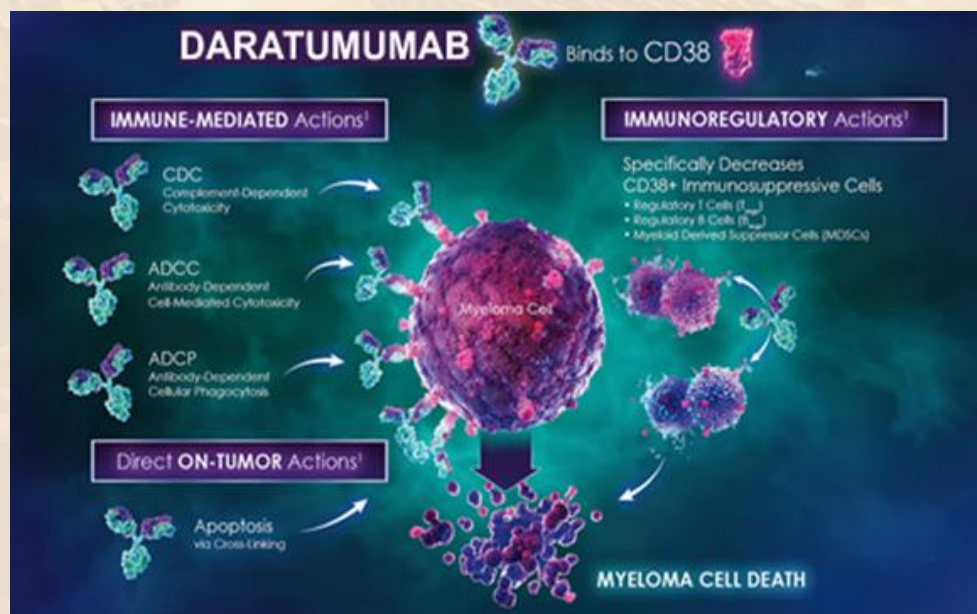


Fig.4 Meccanismo d'azione del Daratumumab

<https://harddoctor.wordpress.com>