

## นิพนธ์ต้นฉบับ

# การให้เลือดและการตรวจความเข้ากันได้ก่อนการให้เลือดในผู้ป่วยโรค multiple myeloma ที่รับการรักษาด้วยยา Daratumumab

กัญญาพร สุชสอดาต กุลวรา กิตติสารเศศ พิศณูพงษ์ พลับจ้อย และ วิโรจน์ จงกลวัฒน์นา

ภาควิชาเวชศาสตร์การธนาคารเลือด คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

### บทคัดย่อ

**บทนำ** Daratumumab คือ Immunoglobulin G1 kappa (IgG1k) human monoclonal antibody ที่ออกฤทธิ์จับกับแอนติเจน CD 38 บนผิวเซลล์ ถูกนำมาใช้เป็นยารักษาผู้ป่วยโรค multiple myeloma (MM) แต่มีผลรบกวนการทดสอบความเข้ากันได้ก่อนการให้เลือด ดังนั้นในการจัดเตรียมเลือดที่ปลอดภัยให้กับผู้ป่วยที่ได้รับยา Daratumumab จำเป็นต้องมีการจัดหาวิธีเพื่อแก้ไขปัญหาดังกล่าว **วัตถุประสงค์** เพื่อหาสัดส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยา Daratumumab ที่จำเป็นต้องได้รับเลือดและผลลัพท์ทางคลินิกของผู้ป่วย MM ที่ได้รับยา Daratumumab ที่ได้รับเลือด ซึ่งถูกทดสอบความเข้ากันได้เพิ่มเติมด้วยวิธี antigen matching ร่วมกับ DTT-treated antibody screening **วัสดุและวิธีการ** ก่อนการรักษาด้วยยา Daratumumab ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจ ABO typing, RhD typing, antibody screening, direct antiglobulin test (DAT) และ antigen typing (C, c, E, e, Mi<sup>a</sup>, Jk<sup>a</sup>, Jk<sup>b</sup>, Fy<sup>a</sup>, Fy<sup>b</sup>, S และ K) หลังได้รับการรักษาด้วยยา Daratumumab หากผู้ป่วยจำเป็นต้องได้เลือด จะใช้วิธีการทำ inhouse-DTT-treated antibody screening ร่วมกับการทำ antigen matching ในการจัดเตรียมเลือดให้ผู้ป่วย **ผลการศึกษา** ผู้ป่วย 22 ราย (ร้อยละ 70.1) จากทั้งหมด 31 ราย ที่ได้รับเลือดหลังได้รับการรักษาด้วยยา Daratumumab โดยค่าเฉลี่ยของ Hb ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานหลังได้รับเลือด 1 ถู เป็นร้อยละ 1.03 ± 0.69 g/dL ในเพศชาย และร้อยละ 1.35 ± 0.71 g/dL ในเพศหญิง ผลการตรวจ antibody screening ให้ผลลบทั้งหมด แต่เมื่อทำ inhouse-DTT-treated antibody screening พบให้ผลลบทั้งหมดยกเว้นผู้ป่วย 2 ราย ที่มีประวัติเคยตรวจพบ anti-Mi<sup>a</sup> ก่อนได้รับการรักษาด้วยยา Daratumumab โดยไม่พบการสร้าง alloantibody อื่นเพิ่มเติม และไม่มีรายงานของการเกิด transfusion reaction หลังผู้ป่วยได้รับเลือด **สรุป** ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา Daratumumab มีความจำเป็นต้องรับการรักษาด้วยการให้เลือดมากกว่าร้อยละ 70 ทั้งก่อนและหลังการเริ่มรักษา แนวทางการทดสอบความเข้ากันได้ก่อนการให้เลือดในผู้ป่วย ด้วยวิธี antigen matching ร่วมกับ inhouse-DTT-treated antibody screening สามารถกำจัดการรบกวนขั้นตอนการทดสอบ indirect antiglobulin test (IAT) จากการได้รับยา Daratumumab ได้โดยยังคงสามารถตรวจพบ clinical significant red cell alloantibodies และสามารถกำจัดหาเลือดให้แก่ผู้ป่วยได้อย่างมีประสิทธิภาพและปลอดภัย

**คำสำคัญ** : ● ยา Daratumumab ● โรค multiple myeloma ● การให้เลือด ● การตรวจความเข้ากันได้

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต. 2563;30:25-34.

ได้รับต้นฉบับ 27 ธันวาคม 2562 แก้ไขบทความ 6 กุมภาพันธ์ 2563 รับลงตีพิมพ์ 24 กุมภาพันธ์ 2563

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ แพทย์หญิง กุลวรา กิตติสารเศศ ภาควิชาเวชศาสตร์การธนาคารเลือด คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ตึก 72 ปี ชั้น 3 แขวงศิริราช เขตบางกอกน้อย กรุงเทพฯ 10700 E-mail address: kulvara.kit@mahidol.edu

**Original article****Red cell transfusion and pre-transfusion compatibility testing in multiple myeloma patients receiving Daratumumab therapy**

Kanyapon Suksard, Kulvara Kittisaes, Pissanupong Plubjuice and Viroje Chongkolwattana

Department of Transfusion Medicine, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University

**Abstract:**

**Introduction:** Daratumumab, an immunoglobulin G1 kappa (IgG1k) human monoclonal antibody binding CD38 on cell membrane, is globally used in multiple myeloma (MM) treatment. However, this medication interferes pre-transfusion compatibility testing. To provide safe blood transfusion for patient receiving Daratumumab, the protocol for this case had to be implemented. **Objective:** To investigate the demand of transfusion in MM patients after treated by Daratumumab and evaluate the efficiency of blood-transfusion preparation protocol by DTT-treated antibody screening and antigen matching. **Materials and Methods:** All Daratumumab-treated MM patients were required to send 6 mL-EDTA blood before Daratumumab administration to test ABO typing, RhD typing, antibody screening, direct antiglobulin test (DAT) and antigen typing (C, c, E, e, Mi<sup>a</sup>, Jk<sup>a</sup>, Jk<sup>b</sup>, Fy<sup>a</sup>, Fy<sup>b</sup>, S and K). When patients required blood transfusion, DTT-treated antibody screening and antigen matching were tested simultaneously to determine the compatible blood. **Results:** From 31 Daratumumab-treated MM patients, there were 22 patients required blood transfusion (70.1%). The mean hemoglobin concentration  $\pm$  standard deviation increased  $1.03 \pm 0.69$  g/dL in male patients and  $1.35 \pm 0.71$  g/dL in female patients after one unit of red cell transfusion. The results of conventional antibody screening were positive in all patients compared to DTT-treated antibody screening, the results were negative except two patients who had been detected anti-Mi<sup>a</sup> before Daratumumab administration. New alloantibody and transfusion reaction were not found in this study. **Conclusion:** Seventy percent of Daratumumab-treated MM patients require blood transfusion before and after Daratumumab administration. Antigen matching and inhouse-DTT-treated antibody screening reduce interference in indirect antiglobulin test (IAT) from Daratumumab. This protocol could detect clinical significant red cell antibodies and provide the efficient and safest blood transfusion to patients.

**Keywords :** ● Daratumumab ● Multiple myeloma ● Transfusion ● Compatibility testing**J Hematol Transfus Med. 2020;30:25-34.**

## บทนำ

Multiple myeloma (MM) เป็นโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่เกิดจากกระบวนการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนที่ผิดปกติของ plasma cells (clonal proliferation) ทำให้ผู้ป่วยมีอาการซีดจากภาวะ pancytopenia เนื่องจากไขกระดูกสร้าง plasma cells ปริมาณมาก จึงทำให้ลดการสร้างเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือด มีภาวะกระดูกเปราะ กระดูกหักง่ายจากการทำลายกระดูกมากขึ้นจนเกิดอาการปวด เนื่องจาก plasma cells ยับยั้งการทำงานของ osteoblasts ทำให้ไม่มีการสร้างกระดูกชดเชยกระดูกเก่า มีภาวะแคลเซียมในเลือดสูงเกินค่าปกติ<sup>1</sup> และมีอาการที่เกิดจากการสร้าง monoclonal protein (M-protein) จาก clonal plasma cells ที่ผิดปกตินำไปสู่การเกิดภาวะเลือดหนืด (hyperviscosity) เกิดการติดเชื้อง่ายจากภูมิคุ้มกันบกพร่องและภาวะไตวาย<sup>2</sup> จากข้อมูลของชมรมโรคมัยอีโลมาแห่งประเทศไทยพบว่า ผู้ป่วยโรค MM มีอายุเฉลี่ยอยู่ที่ 62 ปี ถึง 66 ปี และมีภาวะซีดร่วมด้วยถึง 95%<sup>3</sup> ดังนั้นการรักษาโดยการให้เลือดจึงจำเป็นสำหรับผู้ป่วยในกลุ่มโรคนี้ ปัจจุบันได้มีการพัฒนาการรักษาโรค MM ทั้งการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดของตัวเอง (autologous hematopoietic stem cell transplantation) และยาใหม่เพื่อการรักษาแบบมุ่งเป้ามากยิ่งขึ้น (novel targeted therapy) ซึ่งมีทั้งกลุ่มที่เป็น proteasome inhibitor เช่น bortezomib carfilzomib และ ixazomib กลุ่มที่เป็น immunomodulatory drug (IMiD) เช่น thalidomide lenalidomide และ pomalidomide และกลุ่มที่เป็น monoclonal antibodies ได้แก่ CD 38 monoclonal antibody (Daratumumab) ซึ่งจากผลการศึกษาพบว่า Daratumumab สามารถเพิ่มอัตราการตอบสนองต่อการรักษาในผู้ป่วย relapse/refractory multiple myeloma ได้ดี โดยเฉพาะเมื่อให้ร่วมกับยา novel targeted therapy กลุ่มอื่น<sup>4</sup>

Daratumumab เป็นยารักษาผู้ป่วยโรค MM ที่ได้รับความนิยมใช้ทั่วโลก เพราะได้ผลดีและมีความปลอดภัยสูง ได้รับการจดทะเบียนจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาในปี พ.ศ. 2558<sup>5</sup> และได้รับการอนุมัติทะเบียนตำรับยา จากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ประเทศไทย เมื่อวันที่ 30 สิงหาคม พ.ศ. 2560 เลขทะเบียนตำรับยา 1C 30/60 (NBC) Daratumumab เป็น IgG1k human monoclonal antibody ออกฤทธิ์จับกับแอนติเจน CD 38 ซึ่งปรากฏอยู่เป็นจำนวนมากบนผิวของ myeloma cells โดยทำให้เกิดการทำลาย myeloma cells ผ่านกระบวนการ antibody induced cytotoxicity ทั้ง complement-dependent cytotoxicity (CDC), antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) และ antibody-dependent cellular phagocytosis (ADCP)<sup>4</sup>

จากการศึกษา phase I และ phase II ในผู้ป่วยที่ได้รับยา Daratumumab ได้แก่ การศึกษา GEN501 และ SIRIUS พบการรบกวนการทดสอบความเข้ากันได้ก่อนการให้เลือด (pre-transfusion compatibility testing)<sup>6-8</sup> โดยพลาสมาของผู้ป่วยที่ได้รับยาจะให้ผล positive ในการทดสอบ indirect antiglobulin test (IAT) แม้ว่าผู้ป่วยจะไม่มี alloantibody ที่จำเพาะกับแอนติเจนบนผิวเซลล์เม็ดเลือดแดง จึงทำให้ไม่สามารถแปลผลการทดสอบความเข้ากันได้ก่อนการให้เลือดซึ่งใช้ขั้นตอนการทดสอบ IAT ในการทำ antibody screening, antibody identification, crossmatching และ antigen typing ทั้งนี้เนื่องจากบนผิวเซลล์เม็ดเลือดแดงมีการแสดงออกของ CD 38 เช่นกัน ทำให้เกิดปฏิกิริยาระหว่าง anti-CD 38 จากยา และ CD 38 บนผิวเซลล์เม็ดเลือดแดง โดยปฏิกิริยาจะเกิดที่ antihuman globulin (AHG) phase ทำให้เกิดผล false positive ในการทดสอบ IAT ดังนั้นการทดสอบความเข้ากันได้ก่อนการให้เลือดแบบปกติจึงไม่สามารถหาเลือดที่ปลอดภัยให้ผู้ป่วยได้ จำเป็นจะต้องเพิ่มขั้นตอนการทดสอบเพื่อกำจัดการรบกวนการทดสอบก่อนการให้เลือดจากการได้รับยา Daratumumab เพื่อการหาเลือดที่เข้ากันได้และให้เลือดแก่ผู้ป่วยได้อย่างปลอดภัย โดยได้มีการศึกษาที่แสดงวิธีการเพื่อกำจัดการรบกวนการทดสอบก่อนการให้เลือดหลังจากได้รับยา Daratumumab อาทิเช่น การใช้ dithiothreitol (DTT) treated เซลล์เม็ดเลือดแดงก่อนนำมาทดสอบกับพลาสมาของผู้ป่วย<sup>6,9</sup> การใช้เอนไซม์ trypsin ร่วมกับเอนไซม์อื่นๆ ได้แก่ bromelin, ficin และ papain<sup>6</sup> หรือ cord-blood red cells ในขั้นตอนการทดสอบ IAT และการใช้ soluble CD 38 antigen หรือ anti-CD 38 idotype<sup>7</sup> เพื่อ neutralize ยา Daratumumab ในพลาสมาผู้ป่วยก่อนการทดสอบ IAT และการใช้ F(ab')<sub>2</sub> Fragments<sup>10</sup> ของ Daratumumab จับกับ CD 38 บนผิวเซลล์เม็ดเลือดแดงก่อนการทดสอบ IAT

ดังนั้นห้องปฏิบัติการ Reference Laboratory ภาควิชาเวชศาสตร์การธนาคารเลือด คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล ได้เพิ่มการทดสอบในการทดสอบความเข้ากันได้ก่อนการให้เลือดตามแนวทางที่ได้มีการแนะนำในการศึกษาของ Chapuy CI, et al.<sup>6</sup> และแนวทางของ American Association of Blood Banks (AABB Association Bulletin #16-02, Mitigating the anti-CD38 interference with serologic testing, 13 January 2016) เพื่อกำจัดการรบกวนการทดสอบก่อนการให้เลือดจากยา Daratumumab โดยวิธี antigen matching และ DTT-treated antibody screening ให้แก่ผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับยา Daratumumab และเพิ่มการทดสอบ DTT-treated antibody

identification และ DTT-treated crossmatch ในกรณีผู้ป่วยมีประวัติว่ามี alloantibody อื่นๆ ร่วมด้วย หรือผลการทดสอบ DTT-treated antibody screening ให้ผล positive โดยได้ทำการ validation วิธีการทดสอบ inhouse-DTT-treated IAT ที่ใช้แล้วว่าสามารถกำจัดผลการรบกวนขั้นตอนการทดสอบ IAT จากการได้รับยา Daratumumab ได้โดยยังคงสามารถตรวจพบ clinical significant red cell alloantibodies ทั้งนี้เพื่อการเตรียมเลือดที่ปลอดภัยให้แก่ผู้ป่วย MM ที่ได้รับยา Daratumumab

ในการศึกษา phase 2 trial SIRIUS จากรายงานของ Chari A, et al.<sup>8</sup> แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา Daratumumab ต้องได้รับเลือดสูงถึงร้อยละ 37.4 โดยความจำเป็นในการให้เลือดของผู้ป่วยที่ได้รับยา Daratumumab ซึ่งได้แก่ผู้ป่วย relapse/refractory multiple myeloma จะมากกว่าผู้ป่วยทั่วไป เนื่องจากระยะและความรุนแรงของโรค MM ร่วมกับการรักษาก่อนหน้านี้ทำให้ผู้ป่วยมีภาวะ severe anemia ได้มากขึ้น<sup>11</sup> สำหรับในประเทศไทยยังไม่มียารายงานถึงสัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับยา Daratumumab ที่ต้องได้รับเลือด ซึ่งเป็นข้อมูลที่บอกความสำคัญของธนาคารเลือดในการตัดสินใจว่า จะต้องริเริ่มการเพิ่มการทดสอบในการทดสอบความเข้ากันได้ก่อนการให้เลือดหรือไม่ในโรงพยาบาลที่จะมีการใช้ยา Daratumumab ดังนั้นในการศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อหาสัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับยา Daratumumab ที่จำเป็นต้องได้รับเลือดและผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วย MM ที่ได้รับยา Daratumumab ที่ได้รับเลือด ซึ่งถูกทดสอบความเข้ากันได้เพิ่มเติมด้วยวิธี antigen matching ร่วมกับ DTT-treated antibody screening ซึ่งยังไม่มีรายงานในผู้ป่วยคนไทย

### วัสดุและวิธีการ

#### 1. แนวทางการทดสอบความเข้ากันได้ก่อนการให้เลือดสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา Daratumumab ในโรงพยาบาลศิริราช

ในการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค MM ที่จะต้องได้รับการรักษาด้วยยา Daratumumab ในโรงพยาบาลศิริราช แพทย์ที่ทำการรักษาผู้ป่วยจะต้องแจ้งรายชื่อและส่งตัวอย่างเลือดผู้ป่วยชนิด EDTA ปริมาตร 6 mL ที่เก็บก่อนได้รับการรักษาด้วยยา Daratumumab มายังห้องปฏิบัติการธนาคารเลือดทุกรายไม่ว่าจะมีการให้เลือดหรือไม่ก็ตาม ตัวอย่างเลือดก่อนได้รับการรักษาด้วยยา Daratumumab จะได้รับการตรวจ ABO typing, RhD typing, antibody screening, DAT และ antigen typing (C, c, E, e, Mi<sup>a</sup>, Jk<sup>a</sup>, Jk<sup>b</sup>, Fy<sup>a</sup>, Fy<sup>b</sup>, S และ K) และลงบันทึกไว้ในระบบสารสนเทศของธนาคารเลือด

หลังจากผู้ป่วยได้รับยาแล้วและจำเป็นต้องรับการรักษาด้วยการให้เลือด ธนาคารเลือดจะทำการทดสอบ DTT-treated antibody screening และ antigen matching ก่อนจ่ายเลือดให้ผู้ป่วย หากการทดสอบ DTT-treated antibody screening ให้ผล positive หรือผู้ป่วยมีประวัติเคยตรวจพบ alloantibody อื่นๆ ร่วมด้วย จะเพิ่มการทดสอบ DTT-treated antibody identification และ DTT-treated crossmatch ก่อนจ่ายเลือดให้กับผู้ป่วย ดังสรุปเป็นแนวทางได้ (Figure 1) การทดสอบทั้งหมดที่กล่าวมาข้างต้นใช้วิธี column agglutination test (CAT)

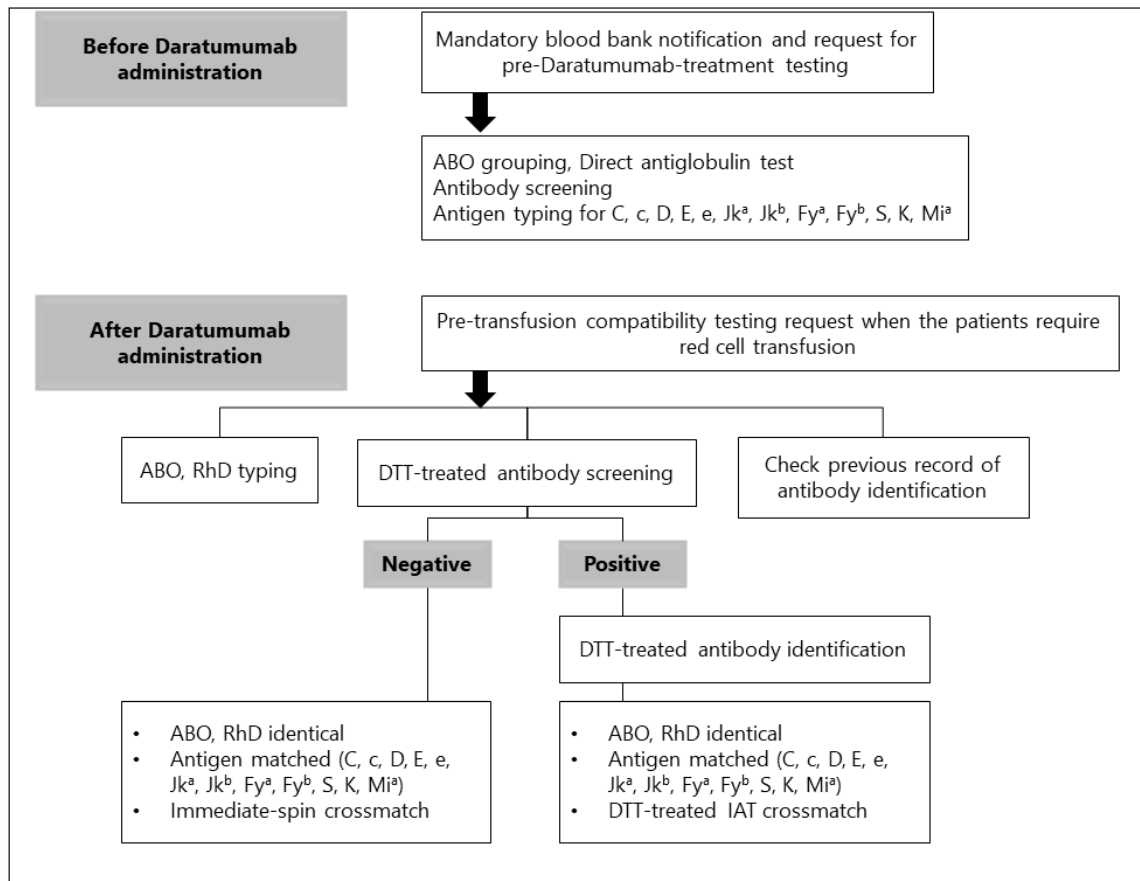
#### 2. วิธีการตรวจ DTT-treated antibody screening and antibody identification และ DTT-treated crossmatch

นำตัวอย่างเลือดผู้ป่วยที่เป็น EDTA blood ปริมาตร 6 mL มาปั่นที่ความเร็ว 3,000 rpm นาน 5 นาที เพื่อแยกเป็นพลาสมาและเม็ดเลือดแดง แล้วเตรียมสารละลาย phosphate buffer saline (PBS) โดยมี Solution A ที่ได้จากการเตรียม  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (Merck K GaA, Germany) 22.16 g ผสมกับ distilled water 1 L จะได้เป็น 0.16 M monohydrate และ Solution B ได้จากการเตรียม  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (Merck K GaA, Germany) 22.7 g ผสมกับ distilled water 1 L จะได้เป็น 0.16 M anhydrous สำหรับ PBS pH 8.0 เตรียมโดยใช้ Solution A 5 mL ผสมกับ Solution B 95 mL และ PBS pH 7.3 เตรียมโดยใช้ Solution A 16 mL ผสมกับ Solution B 84 mL สำหรับการเตรียม DTT 0.2 M ได้จากการเตรียม DTT (Sigma Chemical Company, St. Louis, MO, USA) 1 g ผสมกับ PBS pH 8.0 ปริมาตร 32 mL ผสมให้เข้ากันแล้วแบ่ง aliquot ใส่ tube ละ 1 mL พร้อมระบุวันหมดอายุ คือ 1 ปี นับจากวันที่เตรียม จากนั้นนำไป freeze เก็บที่  $-18^\circ\text{C}$ <sup>12</sup>

#### การตรวจ inhouse-DTT-treated antibody screening

- นำ screening cells O1, O2 (0.8% SELECTOGEN, Ortho-Clinical Diagnostics, Bridgend, UK) และ O3 (Siriraj Mi(a+) Di(a+) screening cells) มาเตรียมเป็น inhouse-DTT-treated red cells ด้วย DTT 0.2 M pH 8.0 โดยใช้เซลล์เม็ดเลือดแดงปริมาตร 1 ส่วน ทำปฏิกิริยากับ DTT ปริมาตร 4 ส่วน นำไป incubate ใน heat block ที่อุณหภูมิ  $37^\circ\text{C}$  นาน 45 นาที จากนั้นล้างด้วย NSS จำนวน 4 ครั้ง และเตรียมเป็น 0.8% เซลล์เม็ดเลือดแดง ด้วย ID-Diluent 2 (Bio-Rad Laboratories, Switzerland)

- เตรียม ID-Card LISS/Coombs (Bio-Rad Laboratories, Switzerland) label O1, O2 และ O3 เติม 0.8% เซลล์เม็ดเลือดแดง O1, O2 และ O3 ที่ treat ด้วย DTT แล้ว ปริมาตร 50  $\mu\text{L}$



**Figure 1** Protocol of the compatibility testing for MM patients before and after Daratumumab administration

จากนั้นเติมพลาสมาของผู้ป่วยปริมาตร 25 µL นำไป incubate ใน ID-Incubator 37 SI (Bio-Rad Laboratories, Switzerland) ที่อุณหภูมิ 37°C นาน 15 นาที จากนั้นปั่นใน ID-Centrifuge 12 SII (Bio-Rad Laboratories, Switzerland) นาน 10 นาที แล้วอ่านผลปฏิกิริยาจับกลุ่ม

**การแปลผลการตรวจ**

- ถ้า DTT-treated antibody screening ให้ผลลบ แสดงว่าผล antibody screening นั้นเป็นลบ โดยที่ผลบวกมาจากการได้ยา Daratumumab สามารถให้เลือดตาม ABO grouping, RhD typing และ antigen typing ของผู้ป่วยที่ส่งมาตรวจก่อนได้รับยา Daratumumab
- ถ้า DTT-treated antibody screening ให้ผลบวก แสดงว่าผล antibody screening ของผู้ป่วยให้ผลบวกจริง ต้องเพิ่มการทดสอบ DTT-treated antibody identification ต่อ เพื่อหาชนิดของ alloantibody ต่อเม็ดเลือดแดงที่แท้จริงของผู้ป่วย และทำการทดสอบ DTT-treated crossmatch โดยเลือกเม็ดเลือดแดงของผู้บริจาคเลือดที่ไม่มีแอนติเจนชนิดที่ตรงกับแอนติบอดีที่พบในผู้ป่วย และการทดสอบต้องให้ผลลบ จึงจะสามารถให้เลือดในผู้ป่วย MM ที่ได้รับยา Daratumumab ได้

**การทำ inhouse-DTT-treated antibody identification**

- นำ panel cells (Siraj antibody-identification panel cell I or Siraj antibody-identification panel cell II, Siraj Hospital, Bangkok, Thailand) เตรียมเป็น inhouse-DTT-treated red cells และทดสอบกับพลาสมาของผู้ป่วย ตามขั้นตอนเช่นเดียวกับการทำ inhouse-DTT-treated antibody screening แต่เปลี่ยนเป็นใช้ panel cells แทน screening cells
- ทำ antigen typing เพื่อยืนยันชนิดของแอนติบอดีด้วยวิธี conventional tube technique (CTT) หรือ CAT โดยขึ้นอยู่กับชนิดของแอนติบอดีที่ใช้

**การทำ inhouse-DTT- treated crossmatch**

- เลือกตัวอย่างเม็ดเลือดแดงของผู้บริจาคเลือดที่ไม่มีแอนติเจนชนิดที่ตรงกับแอนติบอดีที่พบในผู้ป่วยมาเตรียมเป็น inhouse-DTT-treated red cells และทดสอบกับพลาสมาของผู้ป่วยตามขั้นตอนเช่นเดียวกับการทำ inhouse-DTT-treated antibody screening แต่ใช้ตัวอย่างเม็ดเลือดแดงของผู้บริจาคเลือดแทน screening cells โดยการทดสอบต้องให้ผลลบ จึงให้ผู้ป่วยได้

การควบคุมคุณภาพควรมีการทำ control ควบคุมในทุกรอบของการ treat เซลล์เม็ดเลือดแดงด้วย DTT เพื่อตรวจสอบการ treat เซลล์เม็ดเลือดแดงด้วย DTT ว่าสมบูรณ์หรือไม่โดยการนำเซลล์เม็ดเลือดแดงที่มีแอนติเจนในระบบ Kell เช่น K+ มาเตรียมเป็น DTT-treated red cells นำไปทำปฏิกิริยากับ anti-K ต้องให้ผลลบ ถ้ายังให้ผลบวก แสดงว่าการ treat เซลล์เม็ดเลือดแดงด้วย DTT ยังไม่สมบูรณ์ ไม่สามารถแปลผลการทำ DTT-treated antibody screening, DTT-treated antibody identification และ DTT-treated crossmatch ในการทดสอบนั้นได้

### 3. การหาสัดส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยา Daratumumab ที่จะต้องได้รับเลือดและผลลัพธ์ทางคลินิกของการรักษาด้วยการให้เลือด

ในการศึกษานี้ได้รวบรวมข้อมูลการวินิจฉัย ประวัติการรักษา ผลการทดสอบทางห้องปฏิบัติการ และประวัติการได้รับเลือดของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค MM ที่ได้รับการรักษาด้วยยา Daratumumab ในโรงพยาบาลศิริราชตั้งแต่เดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2560 จนถึงเดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2562 เพื่อนำข้อมูลมาวิเคราะห์และแสดงผลโดยค่าร้อยละ หรือค่ากลางและพิสัย ผลลัพธ์ทางคลินิกของการรักษาด้วยการให้เลือดประเมินโดยใช้การประเมินค่า hemoglobin ที่เพิ่มขึ้นหลังได้รับเลือดและติดตามอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการได้รับเลือด

การศึกษานี้ได้รับความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาลแล้ว เมื่อวันที่ 17 เมษายน พ.ศ. 2561 หมายเลข COA no. Si 266/2019

#### ผลการศึกษา

จากการรวบรวมข้อมูลผู้ป่วย MM ที่ได้รับการรักษาด้วยยา Daratumumab ตั้งแต่เดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2560 จนถึงเดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2562 ที่โรงพยาบาลศิริราช มีผู้ป่วยเข้ารวมการศึกษาจำนวนทั้งสิ้น 31 ราย เป็นเพศชาย 11 ราย (ร้อยละ 35.5) เป็นเพศหญิง 20 ราย (ร้อยละ 64.5) ค่าเฉลี่ยของอายุ  $\pm$  ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน คือ  $60.9 \pm 10.5$  ปี แบ่งตามหมู่เลือด พบว่าเป็น group O จำนวน 13 ราย (ร้อยละ 41.9) รองลงมาเป็น group B จำนวน 11 ราย (ร้อยละ 35.5), group A จำนวน 6 ราย (ร้อยละ 19.4) และ group AB จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 3.2) ตามลำดับ ผู้ป่วยจำนวน 30 ราย (ร้อยละ 96.8) เป็นหมู่ Rh positive และมีผู้ป่วย Rh negative เพียง 1 ราย (ร้อยละ 3.2) ค่ากลางของระยะเวลาตั้งแต่เริ่มวินิจฉัยจนถึงเริ่มได้รับยา Daratumumab คือ 42 เดือน 27 วัน (พิสัย 20.0-59.0 เดือน) พบผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย autologous hematopoietic stem cell transplantation มาก่อนที่เข้ารับยา Daratumumab จำนวน 11 ราย (ร้อยละ 35.5)

และจากการติดตามการรักษาด้วยยา Daratumumab ค่ากลางของระยะเวลาในการรักษาด้วยยา Daratumumab คือ 20 สัปดาห์ (พิสัย 1-67 สัปดาห์) โดยค่ากลางของปริมาณยา Daratumumab ที่ใช้ในการรักษาคือ 1,000 มิลลิกรัม (พิสัย 400-1,400 มิลลิกรัม) และค่ากลางของระยะเวลาที่ใช้ในการติดตามผลหลังจากให้การรักษาด้วยยา Daratumumab คือ 10 เดือน (พิสัย 1-26 เดือน) (Table 1)

ก่อนการรักษาด้วยยา Daratumumab พบผู้ป่วย 2 ราย (ร้อยละ 6.5) มีผลบวกของการตรวจ antibody screening และเมื่อทำการตรวจ antibody identification พบเป็น anti-Mi<sup>a</sup> ทั้ง 2 ราย โดยผู้ป่วยที่เหลืออีก 29 ราย (ร้อยละ 93.5) ให้ผลลบของการตรวจ antibody screening จากผู้ป่วยทั้งหมด 31 รายที่ส่งตรวจความเข้ากันได้ก่อนให้เลือด มีผู้ป่วยจำนวน 18 ราย ที่ตรวจ DAT และพบ 3 ราย (ร้อยละ 9.7) ให้ผลบวก (Table 2) และผลจากการตรวจ antigen typing พบว่ามีผู้ป่วย 12 ราย (ร้อยละ 38.7) ที่มีโอกาสน้อยกว่าร้อยละ 10 ที่จะได้รับเลือดจากผู้บริจาคที่มีแอนติเจนของเม็ดเลือดแดงเข้ากันได้กับผู้ป่วยหรือกล่าวคือไม่มีแอนติเจนชนิดที่ผู้ป่วยไม่มีและมีโอกาสสร้างแอนติบอดี (antigen-matched donors) โดยเทียบกับความชุกของแอนติเจนในผู้บริจาคเลือดคนไทย<sup>12</sup> จากประวัติการได้รับเลือดของผู้ป่วยก่อนได้รับการรักษาด้วยยา Daratumumab มี 24 ราย (ร้อยละ 77.5) ที่พบว่าเคยมีประวัติได้รับเลือดมาก่อน และในจำนวนนี้มีผู้ป่วย 12 ราย (ร้อยละ 38.7) ที่ได้รับเลือดภายใน 3 เดือนก่อนได้รับการรักษาด้วยยา Daratumumab

หลังเริ่มการรักษาด้วยยา Daratumumab มีผู้ป่วยส่งจองเลือดจำนวน 23 ราย (ร้อยละ 74.2) แต่ได้รับเลือดเพียง 22 ราย (ร้อยละ 70.9) เมื่อทำการตรวจ antibody screening พบให้ผลบวกทั้งหมด ด้วยวิธี CAT ซึ่งผลของระดับปฏิกิริยาที่ได้คือ 1+ ถึง 3+ และเมื่อตรวจด้วย inhouse-DTT-treated antibody screening พบให้ผลลบทั้งหมด ยกเว้นผู้ป่วย 2 ราย ที่มีประวัติเคยตรวจพบ anti-Mi<sup>a</sup> ก่อนได้รับการรักษาด้วยยา Daratumumab (Figure 2) และผลการทำ antibody identification โดยใช้ non-DTT-treated และ inhouse-DTT-treated Siriraj panel cells II ในผู้ป่วยหลังได้รับการรักษาด้วยยา Daratumumab ที่มีประวัติเคยตรวจพบ anti-Mi<sup>a</sup> ดังแสดงใน Figure 3

สำหรับผู้ป่วยจำนวน 22 ราย ที่จำเป็นต้องรับเลือด ทางธนาคารเลือดได้จัดเตรียมเลือดและจ่ายเลือดให้กับผู้ป่วยด้วยการทำ inhouse-DTT-treated antibody screening และคัดเลือกเลือดที่มีแอนติเจนให้ตรงกับผู้ป่วยมากที่สุด หลังได้รับเลือด ค่าเฉลี่ยของ Hemoglobin  $\pm$  ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน หลังได้รับเลือด 1 ถู เป็นร้อยละ  $1.03 \pm 0.69$  g/dL ในเพศชาย และเป็น

**Table 1** Characteristics of multiple myeloma patients. (N = 31)

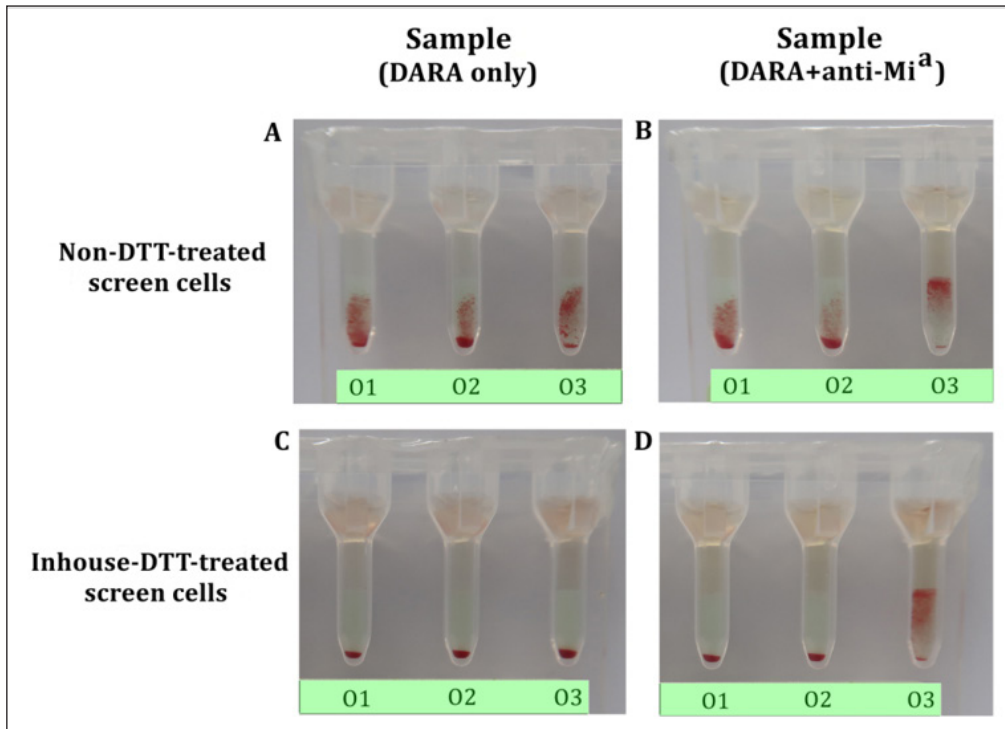
Characteristics	
Age, mean ± SD, year	60.9 ± 10.5
Sex	
Male, n (%)	11 (35.5)
Female, n (%)	20 (64.5)
ABO	
O, n (%)	13 (41.9)
A, n (%)	6 (19.4)
B, n (%)	11 (35.5)
AB, n (%)	1 (3.2)
RhD	
Positive, n (%)	30 (96.8)
Negative, n (%)	1 (3.2)
Stage of disease	
Duration of MM diagnosis, median (IQR25, IQR75), month	42.9 (20.0, 59.0)
Relapse refractory, n (%)	30 (96.8)
1 <sup>st</sup> Diagnosis ISS III, n (%)	1 (3.2)
History of autologous HSCT, n (%)	11 (35.5)
Daratumumab treatment	
Daratumumab dose, median (min, max), mg	1000 (400, 1400)
Duration of Daratumumab treatment, median (min, max), week	20 (1, 67)
Median follow up time after 1 <sup>st</sup> Daratumumab median (min, max), month	10.0 (1, 26)

**Table 2** Red cell antibody screening before and after Daratumumab treatment

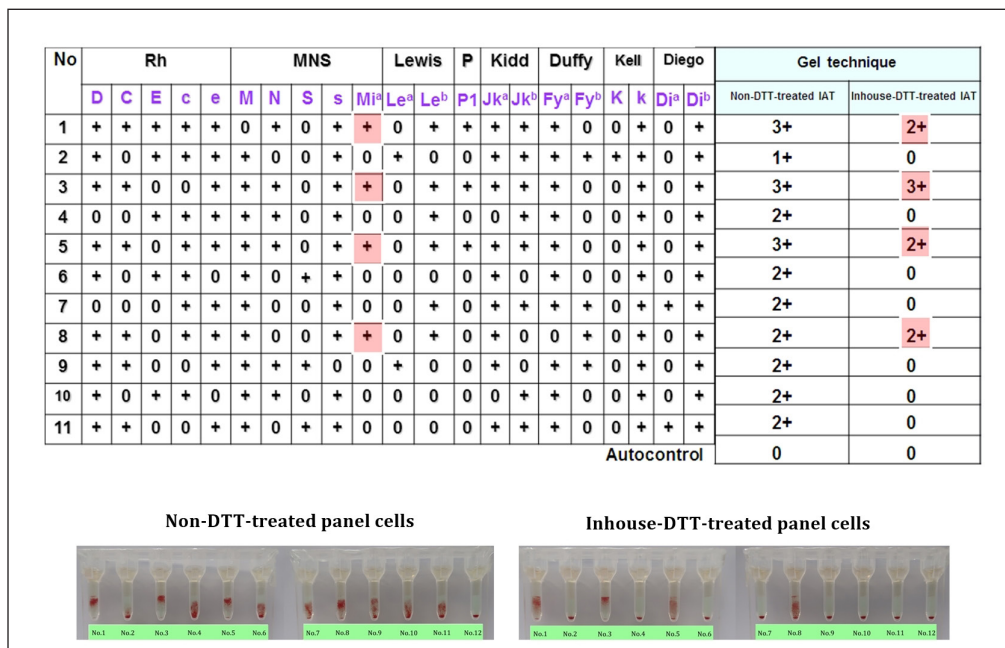
	Before Daratumumab treatment, n (%)	After Daratumumab treatment, n (%)
Red cell antibody screening	n = 31	n = 23
DAT		
Negative	15 (48.4)	NA
Positive	3 (9.7)	NA
Not tested	13 (41.9)	NA
Antibody screening		
Negative	29 (93.5)	0
Positive <sup>a</sup>	2 (6.5) <sup>a</sup>	23 (100)
Grade 1+	NA	3 (13.0)
Grade 2+	NA	15 (65.2)
Grade 3+	NA	5 (21.7)
Predicted phenotype matched donor < 10%	12 (38.7)	NA
DTT antibody screening		
Negative	NA	21 (91.3)
Positive	NA	2 (8.6) <sup>b</sup>

<sup>a</sup> antibody identification, #26 = anti-Mi<sup>a</sup>, #31 = anti-Mi<sup>a</sup>; <sup>b</sup> antibody identification, #26 = anti-Mi<sup>a</sup>, #31 = anti-Mi<sup>a</sup>

NA = not applicable; DAT = Direct antiglobulin test



**Figure 2** Representative results of antibody screening by non-DTT-treated or inhouse-DTT-treated screen cells using CAT technique in MM patients after Daratumumab administration. (A) Sample (DARA only) and (B) Sample (DARA + anti-Mi<sup>a</sup>) agglutinated all three non-DTT-treated screening cells. (C) Sample (DARA only) agglutination was eliminated by inhouse-DTT-treated screen cells. (D) Sample (DARA + anti-Mi<sup>a</sup>) agglutinated Mi<sup>a</sup>-positive inhouse-DTT-treated cells O3 only. No agglutination was observed with Mi<sup>a</sup>-negative inhouse-DTT-treated cells O1 and O2



**Figure 3** The result of antibody identification of patient who has been detected anti-Mi<sup>a</sup> before Daratumumab administration. (A) When performed non-DTT-treated antibody identification, the result was unidentified antibody. (B) When performed inhouse-DTT-treated antibody identification, the result was anti-Mi<sup>a</sup> as a previous result after Daratumumab administration



**Table 3** Red cell transfusion before and after Daratumumab treatment

	Before Daratumumab treatment, n (%)	After Daratumumab treatment, n (%)
Red cell transfusion (n = 31)		
No history	7 (22.6)	9 (29.0)
1-3 units	15 (48.4)	8 (25.8)
4-6 units	3 (9.7)	6 (19.3)
> 6 units	6 (19.4)	8 (25.8)
Red cell transfusion in last 3 months	12 (38.7)	NA
Mean Hb rising after 1 unit of red cell transfusion		
Male, mean ± SD, g/dL	NA	1.03 ± 0.69
Female, mean ± SD, g/dL	NA	1.35 ± 0.71

NA = not applicable

ร้อยละ 1.35 ± 0.71 g/dL ในเพศหญิง (Table 3) หลังการให้เลือดไม่พบผู้ป่วยที่แสดงอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการได้รับเลือดและในระยะเวลาที่ติดตามเป็นเวลา 23 เดือน ยังไม่พบผู้ป่วยรายใดสร้างแอนติบอดีชนิดใหม่

### วิจารณ์

โดยทั่วไปความจำเป็นในการรักษาด้วยการให้เลือดในผู้ป่วยที่ได้รับยา Daratumumab จากผลการศึกษาค้นคว้าว่า ในผู้ป่วย Relapse refractory MM ที่ได้รับการรักษาด้วยยา Daratumumab เป็นผู้ป่วยที่มีภาวะซีดต้องได้รับเลือดมากกว่าร้อยละ 70 ทั้งก่อนรับการรักษาและหลังรับการรักษาด้วยยา โดยพบว่าผู้ป่วยก่อนได้รับการรักษาด้วยยา Daratumumab มีประวัติการได้รับเลือดร้อยละ 77.5 ส่วนหลังเริ่มรักษาด้วยยา Daratumumab ผู้ป่วยร้อยละ 70.9 ได้รับเลือด ซึ่งสูงกว่ารายงานของ Chari A, et al.<sup>8</sup> ในการศึกษา phase 2 trial SIRIUS คือ ผู้ป่วยที่ได้รับยา Daratumumab ต้องได้รับเลือดเพียงร้อยละ 37.4 ทั้งนี้สาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยในการศึกษานี้ต้องได้รับเลือดมากกว่าผู้ป่วยทั่วไปอาจมีสาเหตุจากรยะและ ความรุนแรงของโรคร่วมกับการรักษาก่อนหน้านี้ทำให้ผู้ป่วยมีภาวะ severe anemia ดังนั้นการกำหนดแนวทางการบริหารจัดการเพื่อกำจัดการรบกวนการทดสอบก่อนการให้เลือดจากยา Daratumumab เพื่อให้การรักษาด้วยการให้เลือดเป็นไปอย่างปลอดภัยจึงมีความสำคัญและจำเป็นในทุกสถานพยาบาลที่มีการรักษาด้วยยา Daratumumab นอกจากนี้จะเห็นว่าผู้ป่วยร้อยละ 38.7 เคยได้รับเลือดภายใน 3 เดือนก่อนได้รับการรักษาด้วยยา Daratumumab ดังนั้นผู้ป่วยอาจสร้างแอนติบอดีต่อเม็ดเลือดแดงในร่างกายแต่ยังคงตรวจไม่พบในการตรวจ antibody screening ก่อนให้ยา การเลือกวิธีทางห้องปฏิบัติการในการตรวจ antibody screening และ crossmatch หลังจากผู้ป่วยเริ่มให้ยาไปแล้วก็มีความสำคัญเป็นอย่างยิ่งเช่นกัน

จากผลการตรวจเลือดผู้ป่วยก่อนได้รับการรักษาด้วยยา Daratumumab พบว่ามีผู้ป่วย 2 ราย (ร้อยละ 6.5) ให้ผลบวกของการตรวจ antibody screening และมี anti-Mi<sup>a</sup> ซึ่งตรวจพบที่ IAT จึงเป็นแอนติบอดีที่มีความสำคัญทางคลินิกและทำให้เกิด hemolytic transfusion reaction ได้ นอกจากนี้มีผู้ป่วยจำนวน 3 ราย (ร้อยละ 9.7) ตรวจพบผลบวกของ DAT ตั้งแต่ก่อนได้รับยา Daratumumab โดยไม่มีประวัติการวินิจฉัย autoimmune hemolytic anemia (AIHA) ร่วมด้วยมาก่อน นอกจากนี้จากผลการตรวจ antigen typing พบว่าผู้ป่วยจำนวน 12 ราย (ร้อยละ 38.7) เป็นกลุ่มที่หาผู้บริจาคเลือดที่มีแอนติเจนเข้ากับผู้ป่วยได้ยาก เพราะเป็นแอนติบอดีที่พบน้อยกว่าร้อยละ 10 เมื่อเทียบกับความชุกของแอนติเจนในผู้บริจาคเลือดคนไทย<sup>13</sup> ดังนั้นการจัดหาผู้บริจาคที่เป็น antigen-matched donors หรือเตรียมวิธีทางห้องปฏิบัติการเช่น การเตรียม DTT-treated red cells ไว้ใช้ในการทดสอบก่อนการให้เลือด จะช่วยลดระยะเวลาในการเตรียมเลือดที่ปลอดภัยให้กับผู้ป่วยได้

จากผลการศึกษาค้นคว้านี้จะเห็นว่า วิธีการทดสอบ inhouse-DTT-treated IAT สามารถกำจัดผลการรบกวนขั้นตอนการทดสอบ IAT หลังได้รับยา Daratumumab โดยยังคงสามารถตรวจพบ clinical significant red cell alloantibodies ได้ ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Chapuy CI, et al.<sup>14</sup> ที่ใช้วิธี DTT-treated IAT ในการกำจัดการรบกวนขั้นตอนการทดสอบ IAT ในพลาสมาที่มีส่วนผสมของยา Daratumumab ได้เช่นกัน คือ ผลที่ได้สามารถตรวจพบ clinical significant red cell alloantibodies ที่ปรากฏในพลาสมาที่มีส่วนผสมของยา Daratumumab ได้ทั้งหมด แสดงให้เห็นว่าวิธีการทดสอบ DTT-treated IAT เป็นวิธีที่ใช้กันอย่างแพร่หลายทั่วโลก เพื่อการเตรียมเลือดที่ปลอดภัยให้กับผู้ป่วยที่ได้รับยา Daratumumab และจากการศึกษาค้นคว้านี้ให้ผลการรายงานของผู้ป่วยที่ได้เลือดหลังได้รับยา Daratumumab โดยการให้วิธี

inhouse-DTT-treated IAT ในการทดสอบ compatibility testing ก่อนให้เลือดในผู้ป่วยที่ได้รับยา Daratumumab พบว่าผลที่ได้มีความสอดคล้องกับการศึกษา phase 2 trial SIRIUS ของ Chari A, et al.<sup>8</sup> ในส่วนที่ไม่พบว่ามีการสร้าง alloantibody อื่นเพิ่มเติม หรือมีรายงานของการเกิด transfusion reaction ในผู้ป่วยหลังได้รับเลือด ในส่วนของค่าเฉลี่ยของ Hb  $\pm$  ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานหลังได้รับเลือด 1 ถุง จากการศึกษารั้งนี้ คือ เป็นร้อยละ  $1.03 \pm 0.69$  g/dL ในเพศชาย และร้อยละ  $1.35 \pm 0.71$  g/dL ในเพศหญิง โดยเมื่อเทียบค่าเฉลี่ยของผล Hb ที่ได้หลังรับเลือด 1 ถุง พบว่ามีค่ามากกว่า 1 g/dL ซึ่งให้ผลสอดคล้องกับรายงานการศึกษา phase 2 trial SIRIUS ของ Chari A, et al.<sup>8</sup> คือ มีค่าเฉลี่ยของผล Hb ที่ได้หลังรับเลือดเป็น 1.2 g/dL และ 1.7 g/dL ตามลำดับ

### สรุป

ผู้ป่วย MM ที่ได้รับการรักษาด้วยยา Daratumumab มีความจำเป็นต้องรับการรักษาด้วยการให้เลือดมากกว่าร้อยละ 70 ทั้งก่อนและหลังการเริ่มรักษา แนวทางการทดสอบความเข้ากันได้ก่อนการให้เลือดในผู้ป่วย ด้วยวิธี antigen matching ร่วมกับ inhouse-DTT-treated antibody screening สามารถกำจัดผลการรบกวนขั้นตอนการทดสอบ IAT จากการใช้ยา Daratumumab ได้ โดยยังคงสามารถตรวจพบ clinical significant red cell alloantibodies และสามารถให้เลือดแก่ผู้ป่วยได้อย่างมีประสิทธิภาพและปลอดภัย

### กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณรองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงศศิธร เพชรจันทร์ อดีตหัวหน้าภาควิชาเวชศาสตร์การธนาคารเลือด คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล ที่ช่วยให้คำแนะนำในการเขียนนิพนธ์ฉบับนี้

### เอกสารอ้างอิง

1. DARZALEX® [Prescribing Information]. Horsham, PA: Janssen Biotech, Inc. Available from: <https://www.darzalex.com/what-ismultiple-myeloma>, 2017.
2. Navamwong W. Guideline of the management of multiple myeloma. In: Weerasak Navamwong TN, editor. Guidelines for diagnosis and treatment of hematologic diseases. Bangkok: Thai Society of Hematology; 2017.
3. Thai Myeloma Working Group. Guidelines for the management of multiple myeloma. Available from: [http://www.tsh.or.th/files\\_news/newsFile\\_20110509164842.pdf](http://www.tsh.or.th/files_news/newsFile_20110509164842.pdf), 2010.
4. Tzogani K, Penninga E, Schougaard Christiansen ML, Hovgaard D, Sarac SB, Camarero Jimenez J, et al. EMA review of Daratumumab for the treatment of adult patients with multiple myeloma. *Oncologist*. 2018;23:594-602.
5. Suwanwuthichai P. Pre-transfusion testing for patients receiving the Daratumumab. *J Hematol Transfus Med*. 2018;28:479-81.
6. Chapuy CI, Nicholson RT, Aguad MD, Chapuy B, Laubach JP, Richardson PG, et al. Resolving the Daratumumab interference with blood compatibility testing. *Transfusion*. 2015;55:1545-54.
7. Oostendorp M, Lammerts van Bueren JJ, Doshi P, Khan I, Ahmadi T, Parren PW, et al. When blood transfusion medicine becomes complicated due to interference by monoclonal antibody therapy. *Transfusion*. 2015;55:1555-62.
8. Chari A, Arinsburg S, Jagannath S, Satta T, Treadwell I, Catamero D, et al. Blood transfusion management and transfusion-related outcomes in Daratumumab-treated patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018;18:44-51.
9. Chapuy CI, Aguad MD, Nicholson RT, AuBuchon JP, Cohn CS, Delaney M, et al. International validation of a dithiothreitol (DTT)-based method to resolve the Daratumumab interference with blood compatibility testing. *Transfusion*. 2016;56:2964-72.
10. Selleng K, Gebicka PD, Thiele T. F(ab')<sub>2</sub> fragments to overcome Daratumumab interference in transfusion tests. *N Engl J Med*. 2018;379:90-1.
11. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016;375:1319-31.
12. Fung MK, Grossman BJ, Hillyer CD and Westhoff CM. Technical manual. 18<sup>th</sup> ed. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks; 2014.
13. Fongsarun J, Nuchprayoon I, Yod-in S, Kupatawintu P, Kidprasirt C. Blood groups in Thai blood donors. *J Hematol Transfus Med*. 2002;12:277-86.
14. Chapuy CI, Aguad MD, Nicholson RT, AuBuchon JP, Cohn CS, Delaney M, et al. International validation of a dithiothreitol (DTT)-based method to resolve the daratumumab interference with blood compatibility testing. *Transfusion*. 2016;56:2964-72.