



Wichtige sicherheitsrelevante  
Informationen für  
Medizinische Fachkreise

**INTERFERENZ  
VON  
DARZALEX® (DARATUMUMAB)  
MIT  
BLUTKOMPATIBILITÄTSTESTS**



## Einleitung

Diese Informationsbroschüre richtet sich an alle potentiellen Verschreiber von Darzalex® (Daratumumab). Darzalex® ist indiziert für die Behandlung des multiplen Myeloms, bezüglich der genauen Indikation verweisen wir auf die Fachinformation.

Bei Patienten unter einer Therapie mit dem humanen monoklonalen Antikörper Daratumumab kommt es zu einer Interferenz mit Laboruntersuchungen (Antikörpersuchtest und Kreuzprobe), die vor Bluttransfusionen durchgeführt werden. Es handelt sich hierbei um ein In-Vitro-Phänomen.

Diese Broschüre hat das Ziel über die Interferenz von Daratumumab mit Blutkompatibilitätstests zu informieren. So soll sichergestellt werden, dass im Vorfeld einer möglichen Bluttransfusion alle an der Versorgung von Patienten unter Daratumumab-Therapie beteiligten medizinischen Fachkreise über die adäquate Vorgehensweise in Kenntnis gesetzt sind.

Es ist entscheidend, bei Anforderungen von Blutprodukten über eine Daratumumab-Therapie zu informieren, da nur dann laborseitig entsprechende Methoden angewendet werden können, um passende Blutprodukte für den Patienten auszuwählen.

Neben dieser Broschüre für medizinische Fachkreise steht auch immunhämatologischen Laboren eine entsprechende Broschüre zur Verfügung.

Für Patienten steht ein Ausweis bereit, der über das Phänomen informiert. Weiterhin können auf diesem Ausweis Angaben über die Blutgruppe und einen Antikörpersuchtest vor Therapiestart als Ausgangsbefund vermerkt werden. Bitte händigen Sie Ihren Daratumumab-Patienten den Patientenausweis aus.

Im Rahmen des Risiko-Management-Plans wurden – über die Routinemaßnahmen hinaus – diese zusätzlichen risikominimierenden Maßnahmen mit der Zulassung des Arzneimittels beauftragt.

Diese Broschüre ist somit verpflichtender Teil der Zulassung und informiert über die Inhalte der Fachinformation hinaus. Weitere Erläuterungen zu dem Blaue-Hand-Logo können auf der Website des Paul-Ehrlich-Instituts abgefragt werden.

Die oben genannte Broschüre und der Patientenausweis stehen Ihnen zum Download über die Webseite [www.janssen-med.de](http://www.janssen-med.de) zur Verfügung (Login über DocCheck) und können auch telefonisch unter der Telefonnummer: 02137/955-955 bestellt werden.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit.

## Inhalt

Wichtige Details zu Daratumumab und Interferenz	5
Interferenz mit Blutkompatibilitätstests	6
Klinische Relevanz	7
Bedeutung der Kommunikation	8
Patientenausweis: Blutgruppenbestimmung und Antikörpersuchtest vor Therapiebeginn	8
Methoden zur Vermeidung der Interferenz	9
– Die DTT-Methode	9
– Phäno- und Genotypisierung	9
Literatur	10
Kontakt	11

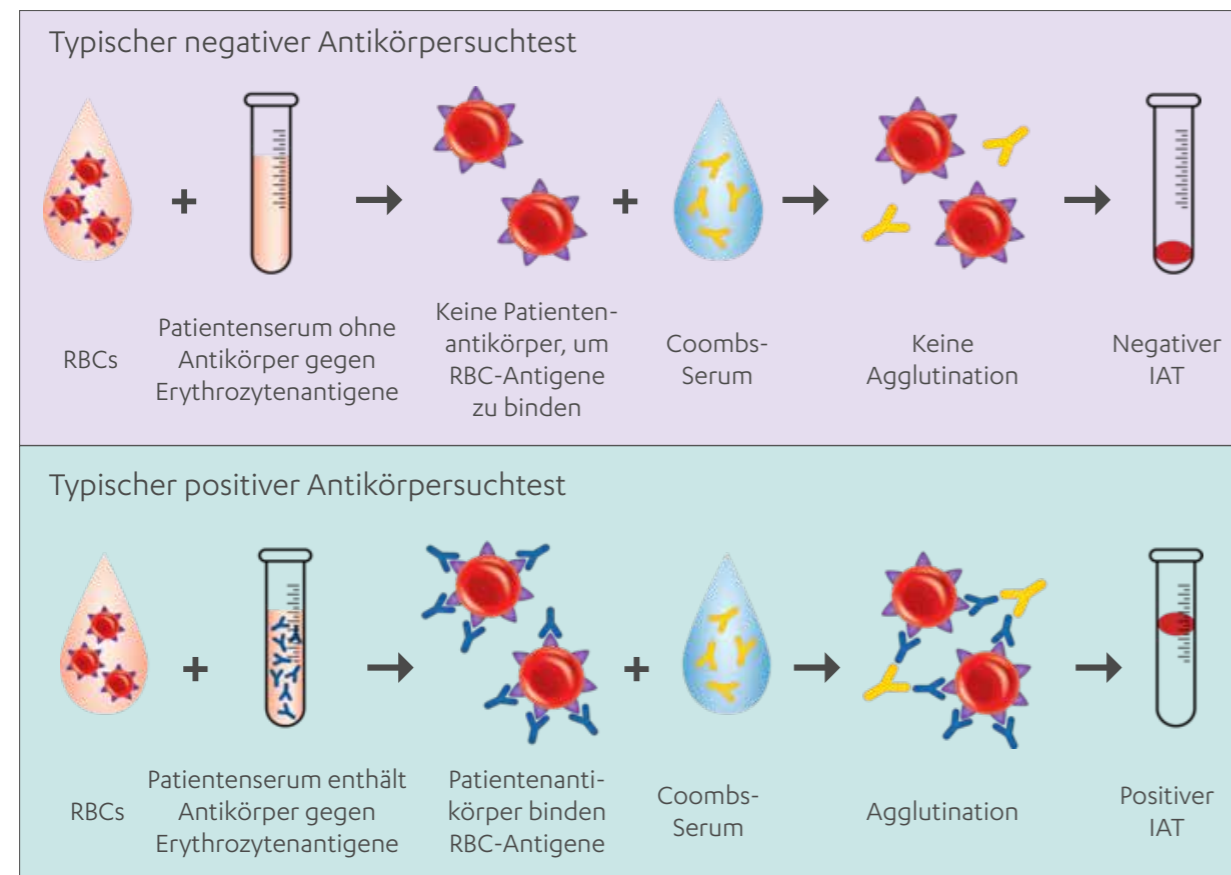
## Wichtige Details zu Daratumumab und Interferenz

- Daratumumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper<sup>1</sup> des Isotyps IgG.
- Daratumumab ist indiziert für die Behandlung des multiplen Myeloms, bezüglich der genauen Indikation verweisen wir auf die Fachinformation.
- Es bindet an das Protein CD38<sup>2</sup>, das auf Myelomzellen sehr hoch exprimiert wird<sup>3-5</sup>, geringfügig auch auf gesunden lymphoiden, myeloiden Zellen<sup>6</sup> und Erythrozyten<sup>7-9</sup>.
- Bei den In-Vitro-Untersuchungen zur Antikörperidentifikation vor einer Bluttransfusion bindet Daratumumab an Test- und Spender-Erythrozyten, so dass ein positiver Antikörpersuchtest<sup>2</sup> und eine positive Kreuzprobe resultieren; beides sind In-Vitro-Phänomene.
- Bisher wurden weltweit keine transfusions-assoziierten Hämolysen bei Daratumumab-Patienten in den durchgeführten Studien und nach Marktzulassung beobachtet bzw. gemeldet.<sup>16</sup>
- Nach derzeitigen Erkenntnissen besteht keine Interferenz bei der Bestimmung der ABO/RhD-Blutgruppen<sup>2</sup> und beim „Bedside-Test“.
- Die Interferenz kann bis zu 6 Monate nach Absetzen von Daratumumab andauern.<sup>11</sup>
- Durch ein spezielles Laborverfahren (Behandlung der Testerythrozyten mit DTT [Dithiothreitol]) wird die Interferenz aufgehoben und der Antikörpersuchtest und die Kreuzprobe sind durchführbar.
  - Das Vorgehen wird u.a. von Chapuy et al.<sup>10</sup> in einer Publikation in der Zeitschrift „Transfusion“ beschrieben: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/trf.13069/epdf>
  - Immunhämatologischen Labore werden über dieses Verfahren mittels entsprechender Broschüre informiert.
  - Die Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI) hat eine Empfehlung zum Vorgehen bei serologischen Störungen durch den therapeutischen monoklonalen Antikörper Daratumumab erstellt<sup>17</sup>: [http://dgti.de/fileadmin/user\\_upload/Empfehlung\\_Sektion\\_5\\_Datumumab\\_final.pdf](http://dgti.de/fileadmin/user_upload/Empfehlung_Sektion_5_Datumumab_final.pdf)
- **Damit laborseitig diese Methode angewendet werden kann, ist es entscheidend, bei der Bestellung von Erythrozytenkonzentraten die Blutbank über die Daratumumab-Therapie zu informieren.**
- Es können weitere Methoden angewendet werden, trotz Interferenz passende Blutprodukte auszuwählen.

## Interferenz mit Blutkompatibilitätstests

### Mechanismus eines typischen Antikörpersuchtests (IAT)

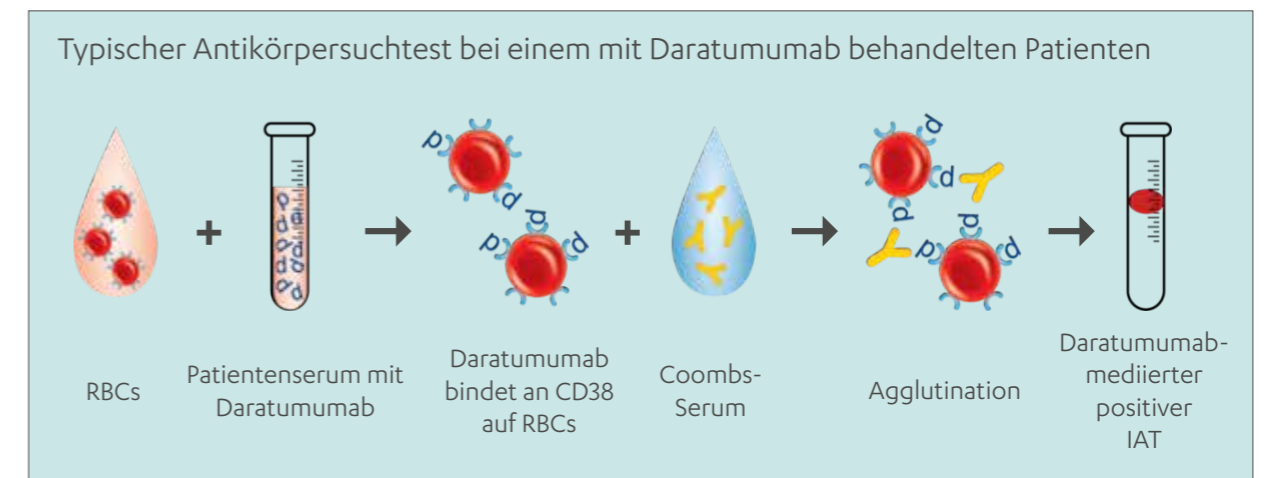
- In einem Antikörpersuchtest werden im Serum zirkulierende anti-erythrozytäre Antikörper durch Bindung an Testerythrozyten mittels Agglutinationsverfahren in vitro nachgewiesen. IgG-Antikörper werden im indirekten Coombs-Test (indirekter Antihumanglobulin-Test, IAT) nachgewiesen.



IAT = indirekter Antihumanglobulintest; RBCs = Red Blood Cells = Erythrozyten

### Seren, die Daratumumab enthalten, erzeugen einen positiven Antikörpersuchtest

- Daratumumab bindet an Test- oder Spender-Erythrozyten und bewirkt hierdurch einen positiven Antikörpersuchtest, der eventuell vorliegende Antikörper gegen andere Erythrozytenantigene maskiert.<sup>2,11</sup>
- Diese Interferenz mit dem Antikörpersuchtest trat in einer klinischen Studie bei allen Patienten mit einer Daratumumab-Therapie auf.<sup>2,11</sup>
- Der direkte Antiglobulintest (DAT) bzw. die „Eigenprobe“ sind in der Regel negativ.



IAT = indirekter Antihumanglobulintest; RBCs = Red Blood Cells = Erythrozyten

## Klinische Relevanz

- Es besteht ein grundsätzliches Risiko für eine Hämolyse. Eine kontinuierliche Überwachung dieses möglichen Sicherheitssignals erfolgt in klinischen Studien und in verfügbaren Sicherheitsdaten nach Marktzulassung. Bisher wurden weltweit keine transfusions-assoziierten Hämolysen bei Daratumumab-Patienten in den durchgeführten Studien und nach Marktzulassung beobachtet bzw. gemeldet.<sup>16</sup>
- Es wird ein regelmäßiges klinisches, laborchemisches und ggf. immunhämatologisches Monitoring unter der Therapie mit Daratumumab empfohlen, um eine Hämolysezeitgerecht zu erkennen.
- Bei 46 Daratumumab-Studienpatienten, die insgesamt 135 Transfusionen erhielten, wurden keine Transfusionsreaktionen beobachtet.<sup>13</sup>
- Nach derzeitigen Erkenntnissen kommt es zu keiner Beeinträchtigung der Identifikation von ABO/RhD-Antigenen.<sup>2,15</sup>
- Keine Beeinflussung des „Bedside-Tests“.
- Im Falle einer Notfalltransfusion, sollten Patienten gegebenenfalls mit ungekreuzten, ABO/RhD-kompatiblen Erythrozytenkonzentraten versorgt werden, entsprechend lokaler Vorgehensweisen.<sup>11</sup>
- Bitte beachten: Nach Absetzen von Daratumumab kann die Interferenz bis zu 6 Monate fortbestehen.<sup>11</sup>

## Bedeutung der Kommunikation

- **Bitte informieren Sie auf dem Anforderungsformular von Erythrozytenkonzentraten über die Daratumumab-Therapie, so dass in dem Labor entsprechende Methoden zur Interferenzvermeidung angewendet werden können.**
- Ein positiver Antikörpersuchtest durch Daratumumab kann aufwendige Testprozeduren nach sich ziehen, die ohne Kenntnis der Daratumumab-Interferenz als Ursache des positiven Tests zu keinem Ergebnis führen.
- Durch einen engen Informationsaustausch zwischen anforderndem Arzt und dem immunhämatologischen Labor werden Verzögerungen bei der Bereitstellung von Blutprodukten für Daratumumab-Patienten vermieden.

## Patientenausweis: Blutgruppenbestimmung und Antikörpersuchtest vor Therapiebeginn

- Vor Therapiebeginn durch den Arzt: Blutgruppenbestimmung (KEL: K und k, ggf. Kp<sup>a</sup> einschließlich Rhesus-Formel) und Antikörpersuchtest, entsprechende Dokumentation im Patientenpass.
- Bitte händigen Sie Ihrem Patienten den Patientenausweis aus, auf dem Angaben zu der Interferenz mit Daratumumab zu finden sind, die zur Information für alle behandelnden Ärzte dienen.
- Auf dem Patientenausweis sollten vom Arzt Informationen über die Blutgruppe und den Antikörpersuchtest vor Therapiestart mit Daratumumab eingetragen werden.
- Der Patient sollte den Patientenausweis bis zu 6 Monate nach Beendigung der Daratumumab-Therapie bei sich tragen, da die Interferenz noch andauern kann.
- Der Patient sollte darauf hingewiesen werden, dass weitere Informationen der Gebrauchsinformation zu entnehmen sind.

## Methoden zur Vermeidung der Interferenz

### DTT-Methode

- Behandlung von Testerythrozyten mit Dithiothreitol (DTT) reduziert Disulfidbrücken, die die Struktur von CD38 stabilisieren. Somit wird die Bindung von Daratumumab an Test-Erythrozyten<sup>2</sup> unterbunden und die Tests werden durchführbar.
- Ggf. wird für dieses Verfahren von der primären Bezugsquelle für Blutprodukte ein Referenzlabor involviert.
- Da u.a. das KEL-Blutgruppensystem ebenfalls sensitiv für eine DTT-Behandlung ist<sup>14</sup>, sollten Kell-kompatible Blutprodukte bereitgestellt werden, im Zweifel sollten Kell-negative Erythrozytenkonzentrate transfundiert werden.

### Phäno- und Genotypisierung

- Es können weitere Methoden (Phäno- und/oder Genotypisierung<sup>2,11,12</sup>) angewendet werden, um trotz Interferenz passende Blutprodukte auszuwählen.
- Eine Phänotypisierung der Patientenerythrozyten als mögliches Vorgehen zur Auswahl passender Blutprodukte muss vor Therapiestart mit Daratumumab durchgeführt werden.
- Eine Genotypisierung von Blutgruppenantigenen kann auch nach Therapiestart mit Daratumumab erfolgen.

## Literatur

1. de Weers M, Tai YT, van der Veer MS, et al. Daratumumab, a novel therapeutic human CD38 monoclonal antibody, induces killing of multiple myeloma and other hematological tumors. *J Immunol* 2011;186:1840–1848.
2. Chapuy CI, Nicholson RT, Aguad MD, et al. Resolving the daratumumab interference with blood compatibility testing. *Transfusion* 2015;55(6Pt2):1545–1554.
3. Lin P, Owens R, Tricot G, Wilson CS. Flow cytometric immunophenotypic analysis of 306 cases of multiple myeloma. *Am J Clin Pathol* 2004;121:482–488.
4. Santonocito AM, Consoli U, Bagnato S, et al. Flow cytometric detection of aneuploid CD38(++) plasmacells and CD19(+) B-lymphocytes in bone marrow, peripheral blood and PBSC harvest in multiple myeloma patients. *Leuk Res* 2004;28:469–477.
5. Doshi P, Sasser AK, Axel A, et al. Daratumumab treatment in combination with chop or R-CHOP results in the inhibition or regression of tumors in preclinical models of non-hodgkins lymphoma. *Haematologica* 2014;99 (s1):138. Abstract P434.
6. Deaglio S, Mehta K, Malavasi F. Human CD38: a (r)evolutionary story of enzymes and receptors. *Leuk Res* 2001;25:1–12.
7. Albeniz I, Demir O, Turker-Sener L, Yalcintepe L, Nurten R, Bermek E. Erythrocyte CD38 as a prognostic marker in cancer. *Hematology* 2007;12:409–414.
8. Mehta K, Shahid U, Malavasi F. Human CD38, a cell-surface protein with multiple functions. *FASEB J* 1996;10:1408–1417.
9. Zocchi E, Franco L, Guida L, et al. A single protein immunologically identified as CD38 displays NAD<sup>+</sup> glycohydrolase, ADP-ribosyl cyclase and cyclic ADP-ribose hydrolase activities at the outer surface of human erythrocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1993;196:1459–1465.
10. Chapuy CI, Aguad MD, Nicholson RT et al. International Validation of a Dithiotreitol (DTT) -Based method to Resolve the Daratumumab Interference with Blood Compatibility Testing. Abstract 3567 at the 57th Annual Meeting of the American Society for Hematology, Orlando 2015
11. 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(6Pt2):1555–1562.
12. Hannon JL, Caruk B, Clarke G. Serological Findings Related to Treatment with a Human Monoclonal Antibody (daratumumab) in Patients with Advanced Plasma Cell Myeloma. Poster presented at the American Association of Blood Banks Annual Meeting; October 25-28, 2014; Philadelphia, PA, USA.
13. Chari A., Satta T., Tayal A. et al. Outcomes and Management of Red Blood Cell Transfusions in Multiple Myeloma Patients Treated with Daratumumab. Abstract 3571 at the 57th Annual Meeting of the American Society for Hematology, Orlando 2015
14. Westhoff CM, Reid ME. Review: the Kell, Duffy, and Kidd blood group systems. *Immunohematology* 2004;20:37–49.
15. Diebold CA, Beurskens FJ, de Jong RN, et al. Complement is activated by IgG hexamers assembled at the cell surface. *Science* 2014; 343(6176):1260–1263.
16. Dimopoulos MA, Sonneveld P, Sun H. Daratumumab and Blood-Compatibility Testing. *N Engl J Med* 2016;375:2497–2498.
17. Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI), Empfehlung zum Vorgehen bei serologischen Störungen durch den therapeutischen monoklonalen Antikörper Daratumumab (Darzalex®) [http://dgti.de/fileadmin/user\\_upload/Empfehlung\\_Sektion\\_5\\_Datumumab\\_final.pdf](http://dgti.de/fileadmin/user_upload/Empfehlung_Sektion_5_Datumumab_final.pdf)

## Kontakt

Die Meldung **von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Produktbeanstandungen** nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung anzuzeigen an:

### **Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel**

Paul-Ehrlich-Institut  
Paul-Ehrlich-Str. 51–59  
63225 Langen  
Tel: +49 (0) 6103 77-0  
Fax: +49 (0) 6103 77-1234  
Website: [www.pei.de](http://www.pei.de)

### **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**

Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin oder  
Postfach 12 08 64, 10598 Berlin  
Tel: +49 (0) 30 400456-500  
Fax: +49 (0) 30 400456-555  
Website: [www.akdae.de](http://www.akdae.de)

Oder melden Sie direkt an das pharmazeutische Unternehmen:

### **Janssen-Cilag GmbH**

Abteilung Arzneimittelsicherheit  
Johnson & Johnson Platz 1  
41470 Neuss  
Tel: +49 (0) 2137 955-291  
Fax: +49 (0) 2137 955-653  
E-Mail: [PVGer@its.jnj.com](mailto:PVGer@its.jnj.com)

**Weitere Informationen** finden Sie in der Fachinformation zu Daratumumab oder medizinische Informationen zu unseren Produkten sind über unseren Informationsdienst erhältlich:

Tel: +49 2137-955-955  
Fax: +49 2137-955-443  
E-Mail: [jancil@its.jnj.com](mailto:jancil@its.jnj.com)



Janssen-Cilag GmbH  
Johnson & Johnson Platz 1  
41470 Neuss  
[www.janssen.com/germany](http://www.janssen.com/germany)



Mat.-Nr. 100113956