



Wichtige sicherheitsrelevante
Informationen für
immunhämatologische Labore

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



Version 3
Stand: Juni 2020
Erstellt in Abstimmung mit dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI)

Einleitung

Diese Informationsbroschüre richtet sich an alle Labore, die immunhämatologische Tests zur Vorbereitung von Bluttransfusionen durchführen. Daratumumab 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 dem indirekten Antiglobulintest (Antikörpersuchtest) und der Kreuzprobe.

Diese Broschüre informiert über Vorgehen und Methoden, die Interferenz von Daratumumab aufzuheben, um eine zeitgerechte Bereitstellung geeigneter Blutkonserven sicherzustellen.

Der enge Informationsaustausch zwischen Patient, Arzt, immunhämatologischem Labor und ggf. Referenzlabor ist für die Versorgung von Daratumumab-Patienten mit kompatiblen Blutprodukten von großer Bedeutung.

Neben dieser Broschüre für immunhämatologische Labore steht nach Inverkehrbringen von Daratumumab auch Ärzten, die Patienten mit Daratumumab behandeln, eine entsprechende Broschüre zur Verfügung. Darüberhinaus werden Daratumumab-Patienten einen Patientenausweis erhalten.

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.

- ▼ 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
Patientenausweis: Blutgruppenbestimmung und Antikörpersuchtest vor Therapiebeginn	7
Methoden zur Vermeidung der Interferenz	8
– Die DTT-Methode	8
– Phäno- und Genotypisierung	9
Bedeutung der Kommunikation	9
Literatur	10
Kontakt	11

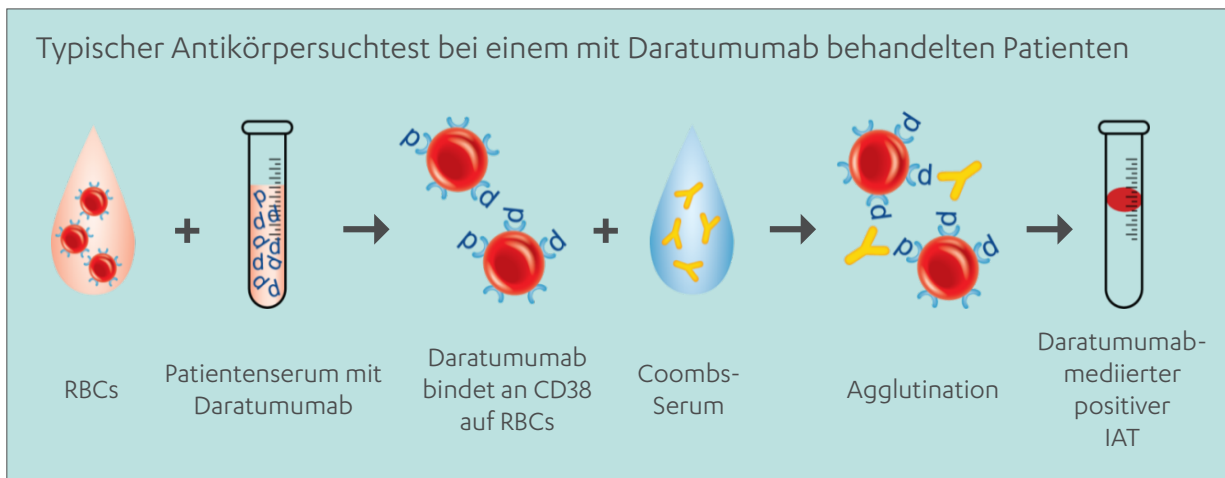
Wichtige Details zu Daratumumab und Interferenz

- Daratumumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper des Isotyps IgG.¹
- Es bindet an das Protein CD38², das auf Myelomzellen sehr hoch exprimiert wird³⁻⁵, geringfügig auch auf gesunden lymphoiden, myeloiden Zellen⁶ und Erythrozyten⁷⁻⁹.
- Daratumumab bindet an Test- und Spender-Erythrozyten, so dass ein positiver Antikörpersuchtest² und eine positive Kreuzprobe resultieren.
- Bisher wurden weltweit keine Transfusions-assoziierten Hämolysen bei Daratumumab-Patienten in den durchgeführten Studien und nach Marktzulassung beobachtet bzw. gemeldet.¹⁶
- Der direkte Antiglobulin-Test (DAT) der Patienten ist in der Regel negativ.
- Eine weitere Differenzierung des positiven Antikörpersuchtests führt zu keinen verwertbaren Ergebnissen, da sämtliche Ansätze bedingt durch Daratumumab positiv ausfallen.
- Durch diesen falsch positiven Befund kann es zu einer Maskierung von Allo-Antikörpern gegen Blutgruppenantigene kommen.²
- Nach bisherigen Erkenntnissen kommt es zu keiner Interferenz mit der Bestimmung von ABO/RhD-Antigenen² und dem „Bedside-Test“.
- Die Interferenz kann bis zu 6 Monate nach Absetzen von Daratumumab andauern.¹¹
- Durch die In-Vitro-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.¹⁰ in einer Publikation in der Zeitschrift „Transfusion“ beschrieben: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/trf.13069/epdf>
- Die Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI) hat eine Empfehlung zum Vorgehen bei serologischen Störungen durch den therapeutischen monoklonalen Antikörper Daratumumab erstellt¹⁷: http://dgti.de/fileadmin/user_upload/Empfehlung_Sektion_5_Datumumab_final.pdf
- Durch die Vorbehandlung der Testerythrozyten mit DTT werden neben CD38 auch weitere Oberflächenantigene zerstört. Von klinischer Relevanz ist hierbei v.a. das KEL-Blutgruppensystem. Nach der Testdurchführung mit DTT sollten Kell-kompatible Blutprodukte bereitgestellt werden, im Zweifel sollte Kell-negatives Blut transfundiert werden.
- **Der Informationsaustausch zwischen Arzt, Patient, Blutbank/Labor und ggf. Referenzlabor ist von großer Bedeutung für die Versorgung von Daratumumab-Patienten mit kompatiblen Blutprodukten.**
- Alternative oder supportive Methoden zum Vorgehen mit DTT: kompatible Versorgung nach Phäno- und/oder Genotypisierung^{2,11,12}

Interferenz mit Blutkompatibilitätstests

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.^{2,11}
- Diese Interferenz mit dem Antikörpersuchtest trat in einer klinischen Studie bei allen Patienten mit einer Daratumumab-Therapie auf.^{2,11}
- 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.¹⁷
- Es wird ein regelmäßiges klinisches, laborchemisches und ggf. immunhämatologisches Monitoring unter der Therapie mit Daratumumab empfohlen, um eine Hämolysereaktion unter Daratumumab zeitgerecht zu erkennen.
- Bei 46 Daratumumab-Studienpatienten, die insgesamt 135 Transfusionen erhielten, wurden keine Transfusionsreaktionen beobachtet.¹³
- Nach bisherigen Erkenntnissen kommt es zu keiner Beeinträchtigung der Bestimmung von ABO/RhD-Antigenen.^{2,15}
- Keine Beeinflussung des „Bedside-Testes“.
- Im Falle einer Notfalltransfusion sollten Patienten gegebenenfalls mit ungekreuzten, ABO/RhD-kompatiblen Erythrozytenkonzentraten versorgt werden, entsprechend lokaler Vorgehensweisen.¹¹
- Bitte beachten:
 - Nach Absetzen von Daratumumab kann die Interferenz bis zu 6 Monate fortbestehen.¹¹
 - Eine Vermeidungsstrategie sollte fortgeführt werden, bis die Interferenz nicht mehr länger beobachtet wird.

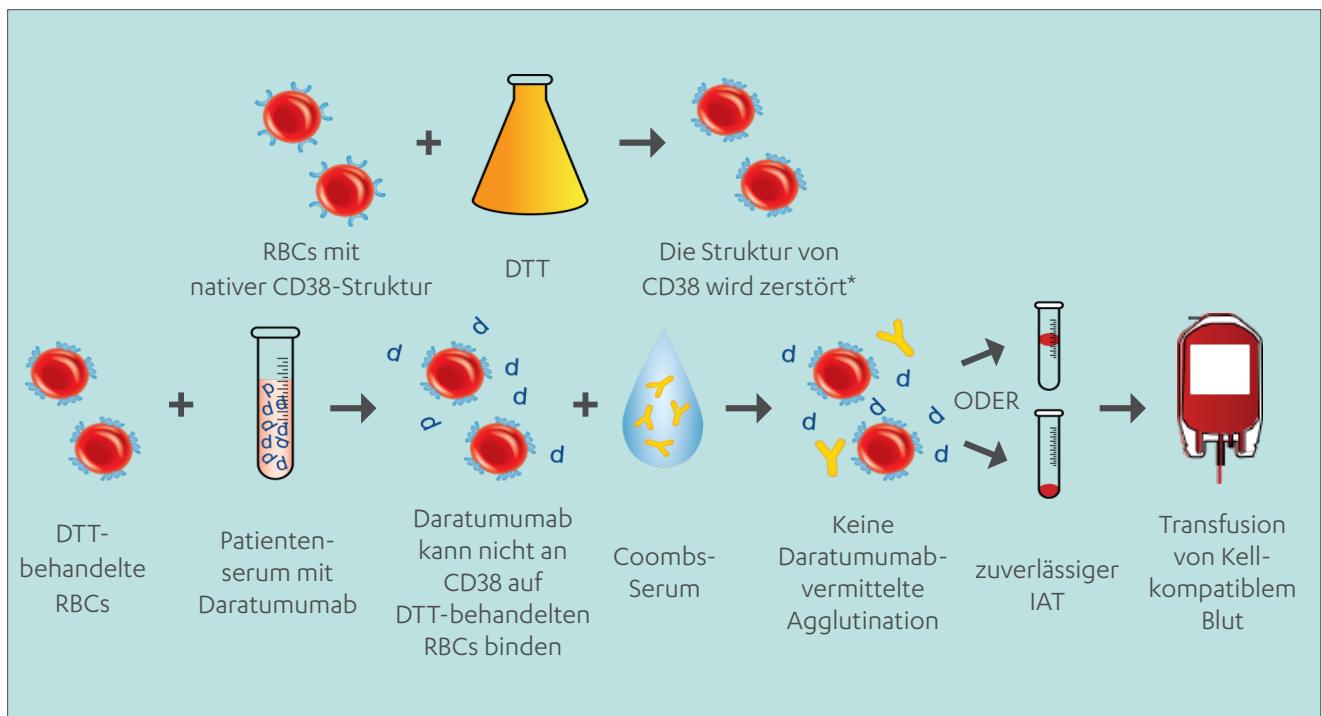
Patientenausweis: Blutgruppenbestimmung und Antikörpersuchtest vor Therapiebeginn

- Vor Therapiebeginn durch den Arzt: Blutgruppenbestimmung (KEL: K und k, ggf. Kp^a einschließlich Rhesus-Faktor) und Antikörpersuchtest, entsprechende Dokumentation im Patientenpass.
- Der Patient erhält einen Ausweis, auf dem Angaben zu der Interferenz mit Daratumumab zu finden sind, die zur Information aller involvierten Ärzte dient.
- Auf dem Patientenausweis sollten von dem Arzt Informationen über die Blutgruppe und den Antikörpersuchtest vor Therapiestart mit Daratumumab eingetragen werden.

Methoden zur Vermeidung der Interferenz

DTT-Methode

- Die Behandlung von Testerythrozyten mit Dithiothreitol (DTT) reduziert Disulfidbrücken, die die Struktur von CD38 stabilisieren. Somit wird die Bindung von Daratumumab an Erythrozyten² unterbunden.
- Die DTT-Methode ist insbesondere für immunhämatologische Labore vorgesehen; ggf. sind spezialisierte Labore zu konsultieren.
- Bei der Weitergabe an ein Referenzlabor ist die Informationsweitergabe, dass es sich um einen Patienten unter einer Daratumumab-Therapie handelt, essentiell.
- Da u.a. das KEL-Blutgruppensystem ebenfalls sensitiv für eine DTT-Behandlung ist¹⁴, sollten Kell-kompatible Blutprodukte transfundiert werden, im Zweifel sollten Kell-negative Erythrozytenkonzentrate transfundiert werden.
- Antikörper-Screening und Kreuzproben können nach der Behandlung der Erythrozyten mit DTT durchgeführt werden.²
 - Diese Methode wurde in einer globalen Studie validiert.¹⁰
 - Zuvor durch Daratumumab maskierte Alloantikörper sind mit DTT behandelten Testzellen wieder nachweisbar.



DTT = Dithiothreitol; IAT = indirekter Antihumanglobulintest; RBCs = Red Blood Cells = Erythrozyten
* DTT kann auch Antigene der Blutgruppensysteme KEL, DO, IN, LU, YT, LW, JMH und KN zerstören¹⁷

Phäno- und Genotypisierung

- Vor Therapiebeginn mit Daratumumab sollte eine umfassende Phänotypisierung transfusionsrelevanter Blutgruppenantigene des Patienten erfolgen. Die Berücksichtigung erweiterter Antigenkonstellationen bei der Auswahl von Blutprodukten richtet sich nach dem immunhämatologischen Befund des Patienten unter Berücksichtigung der lokalen Vorgaben zur Auswahl von Blutprodukten. Eine möglichst kompatible Versorgung für relevante Blutgruppenantigene reduziert das Immunisierungsrisiko und erleichtert eine Notfallversorgung.
- Alternativ zur Phänotypisierung kann eine Genotypisierung der den transfusionsrelevanten Blutgruppenantigenensystemen des Patienten zugrundeliegenden Blutgruppenallele erfolgen.
- Nach Therapiestart mit Daratumumab ist aufgrund der Interferenzen von anti-CD38 mit der Erythrozytenoberfläche eine Phänotypisierung in der Regel nicht mehr erfolgversprechend. Eine Genotypisierung kann auch nach Therapiestart mit Daratumumab erfolgen.

Bedeutung der Kommunikation

- Ein positiver Antikörpersuchtest durch Daratumumab kann aufwendige Testprozeduren nach sich ziehen.
- Durch einen engen Informationsaustausch zwischen anforderndem Arzt und dem immunhämatologischen Labor werden Verzögerungen bei der Bereitstellung von Blutprodukten für Daratumumab-Patienten vermieden.
- Der Arzt soll im Anforderungsformular über die Daratumumab-Therapie informieren, so dass in dem Labor entsprechende Methoden zur Interferenzvermeidung angewendet werden können.
- Sofern Methoden zur Interferenzvermeidung nicht verfügbar oder durchführbar sein sollten, muss die Anforderung an ein entsprechendes übergeordnetes Zentrum geleitet werden. Hierbei sollte die Information, dass der Patient Daratumumab erhalten hat, unbedingt weitergeleitet werden.

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⁺ 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

Kontakt

Die **Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Produktbeanstandungen** 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-Straße 51-59
63225 Langen
Tel: +49 (0) 6103 77-0
Fax: +49 (0) 6103 77-1234
Website: 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

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

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

Diese Broschüre steht Ihnen **zum Download** über die Webseite www.janssen-med.de zur Verfügung (Login über DocCheck) und kann auch telefonisch unter der Telefonnummer: +49 (0) 2137 955-955 bestellt werden.



Janssen-Cilag GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
41470 Neuss
www.janssen.com/germany



Mat.-Nr. 10017216