



Wichtige sicherheitsrelevante
Informationen für
Medizinische Fachkreise

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



▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

Bitte beachten Sie auch die Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen sowie zur Rückverfolgbarkeit von DARZALEX® am Ende dieser Broschüre.

Einleitung

Diese Informationsbroschüre zur Anwendung von DARZALEX® (Daratumumab) wurde als Teil der Zulassungsaufgaben erstellt. Diese zusätzlichen risikominimierenden Maßnahmen wurden mit der Zulassung des Arzneimittels beauftragt. Die Informationsbroschüre ist damit verpflichtender Teil der Zulassung, um sicherzustellen, dass Angehörige der Heilberufe, die Daratumumab verschreiben und zur Anwendung bringen, sowie Patienten die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

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 immun-hämatologischen 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.

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

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

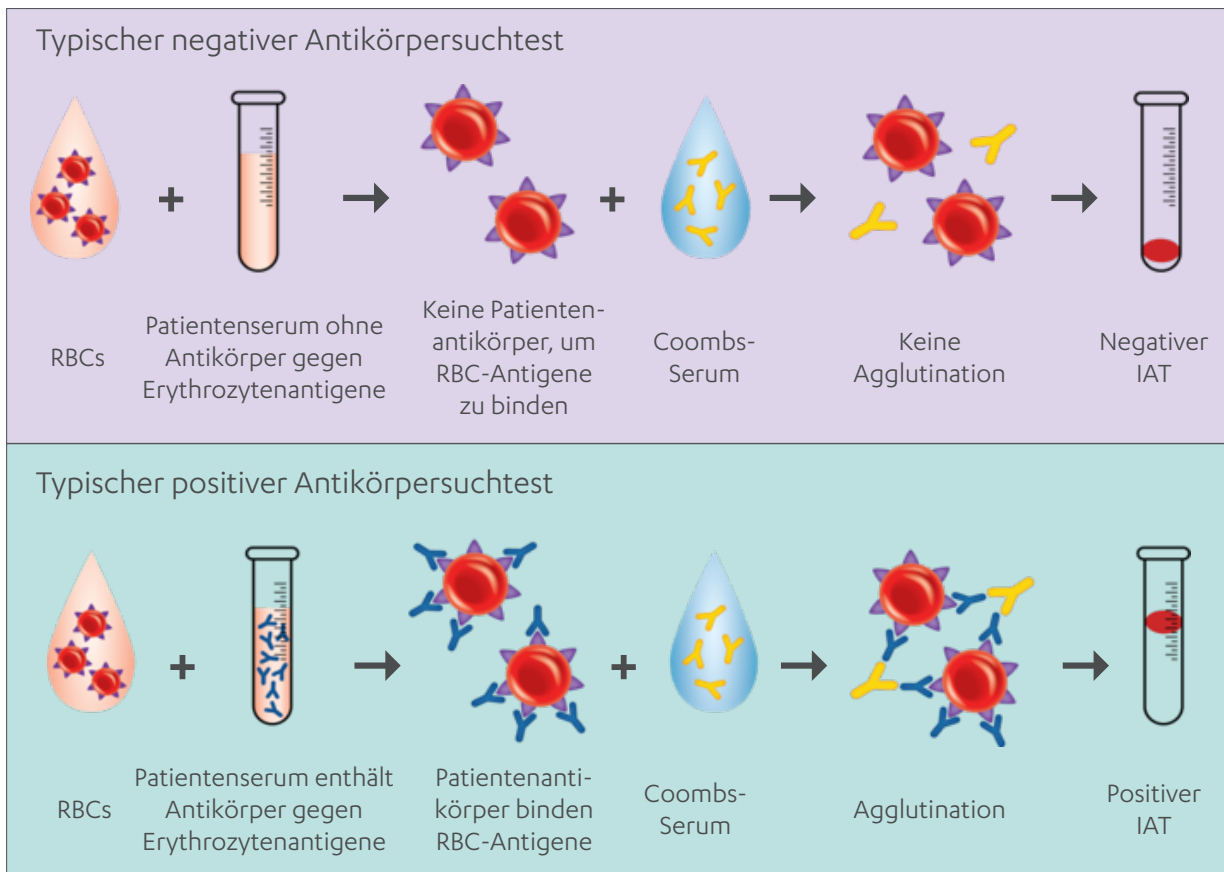
Wichtige Details zu Daratumumab und Interferenz

- Daratumumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper¹ 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 CD38², das auf Myelomzellen sehr hoch exprimiert wird³⁻⁵, geringfügig auch auf gesunden lymphoiden, myeloiden Zellen⁶ und Erythrozyten⁷⁻⁹.
- Bei den In-Vitro-Untersuchungen zur Antikörperidentifikation vor einer Bluttransfusion bindet Daratumumab an Test- und Spender-Erythrozyten, so dass ein positiver Antikörpersuchtest² 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.¹⁶
- Nach derzeitigen Erkenntnissen besteht keine Interferenz bei der Bestimmung der ABO/RhD- Blutgruppen² und beim „Bedside-Test“.
- Die Interferenz kann bis zu 6 Monate nach Absetzen von Daratumumab andauern.¹¹
- 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.¹⁰ in einer Publikation in der Zeitschrift „Transfusion“ beschrieben: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/trf.13069/epdf>
 - Immunhämatologische 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 erstellt¹⁷:
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)

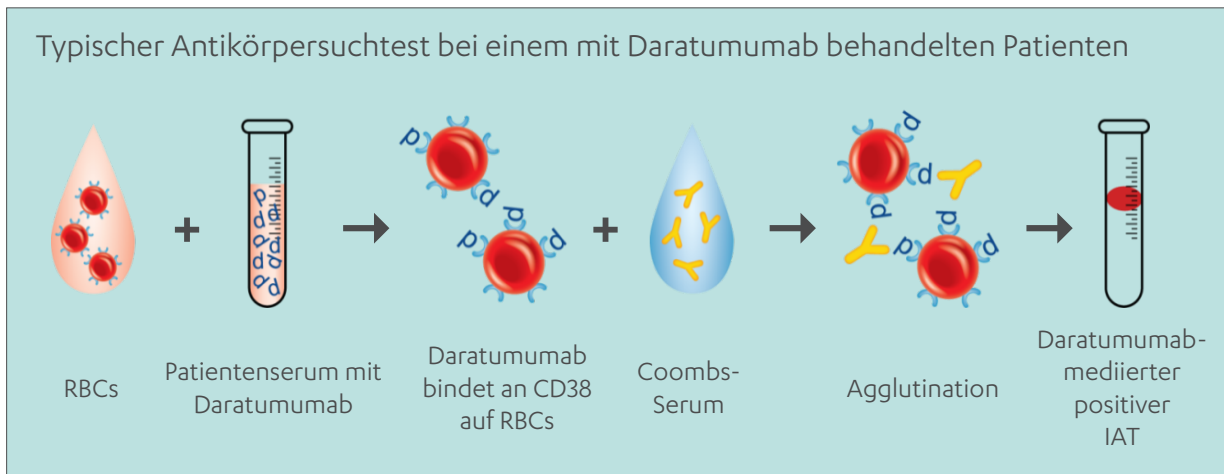
- In einem Antikörpersuchtest werden im Serum zirkulierende anti-erythrozytäre Antikörper durch Bindung an Testerythrozyten mittels Agglutinationsverfahren in vitro nachgewiesen. IgG-Antikörper werden im indirekten Coombs-Test (indirekter Antihumanglobulin-Test, IAT) nachgewiesen.



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.^{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.¹⁶
- 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 derzeitigen Erkenntnissen kommt es zu keiner Beeinträchtigung der Identifikation von ABO/RhD-Antigenen.^{2,15}
- Keine Beeinflussung des „Bedside-Tests“.
- 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

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^a 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-Erythrozyten² 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 ist¹⁴, 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^{2,11,12}) 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⁺ 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_Dartumumab_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

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

Um die **Rückverfolgbarkeit von DARZALEX®** zu verbessern, sollen Name und Chargenbezeichnung des angewendeten Produkts deutlich in der Patientenakte und im Rahmen einer Nebenwirkungsmeldung protokolliert werden.

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



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



Mat.-Nr. 10017215