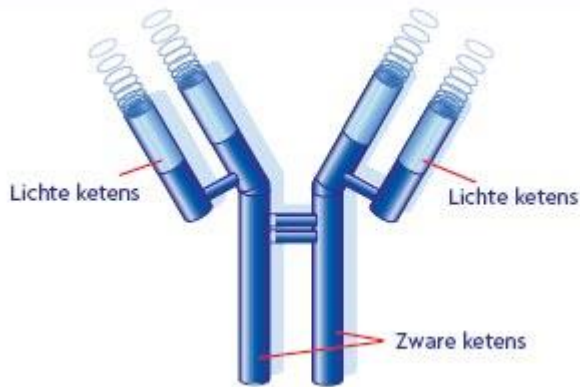


Daratumumab

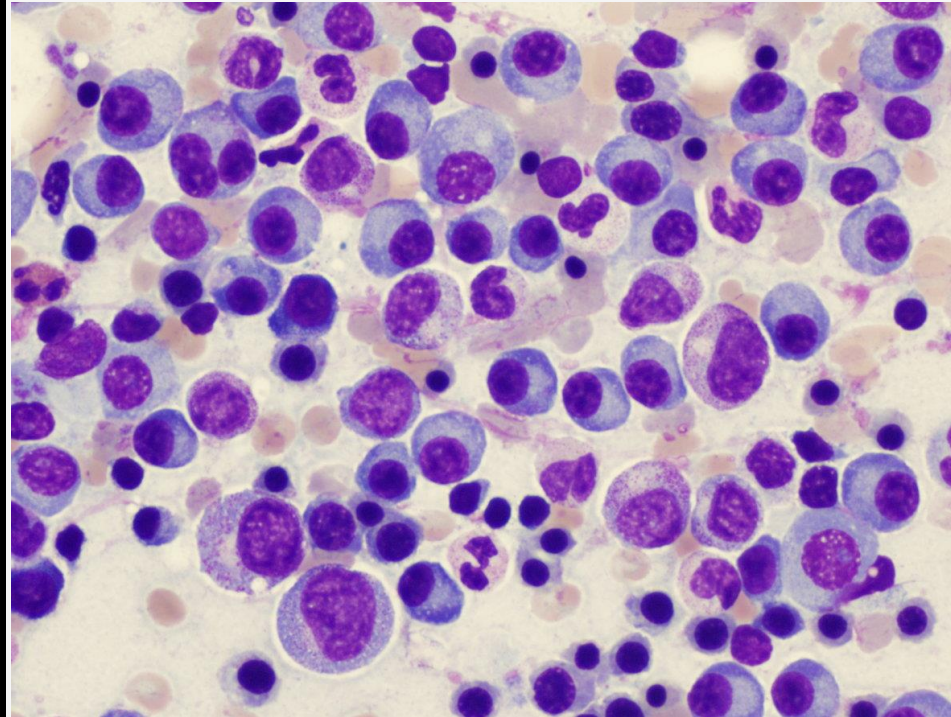


Jennita Slomp

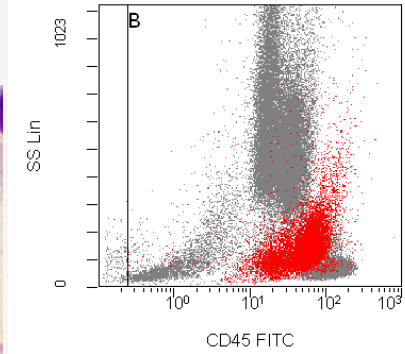
Mede namens,

Nel Som, Niels van den Donk, Cindy Wanschers-Krake en Karen de Vooght.

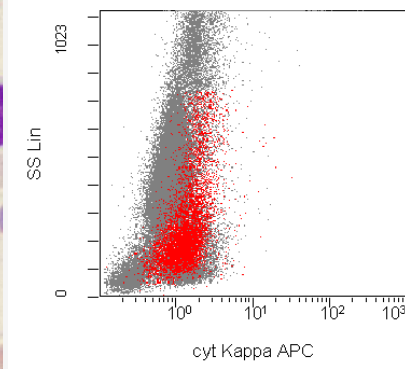
Multipel Myeloom



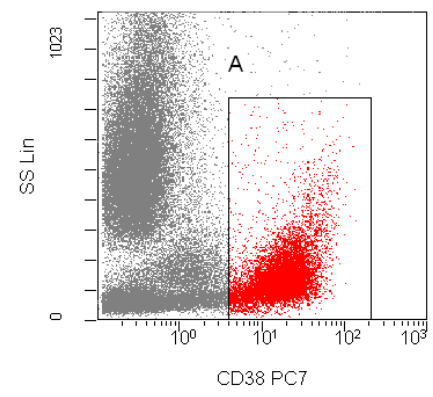
Ive-Horst041236BM1606 00000775 006.LMD : FL1 Log



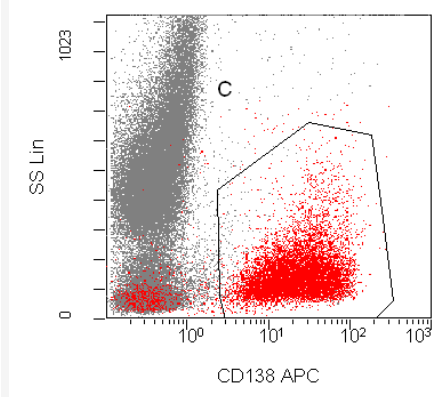
Ive-Horst041236BM1606 00000799 001.LMD : FL4 Log



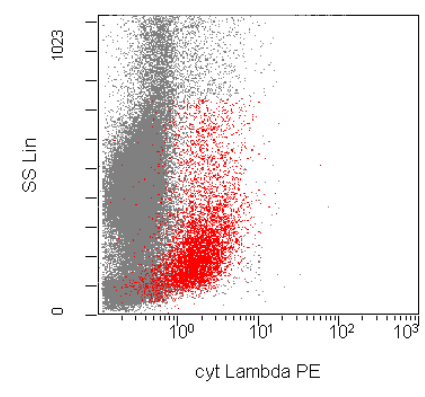
Ive-Horst041236BM1606 00000775 006.LMD : FL5 Log



Ive-Horst041236BM1606 00000775 006.LMD : FL4 Log



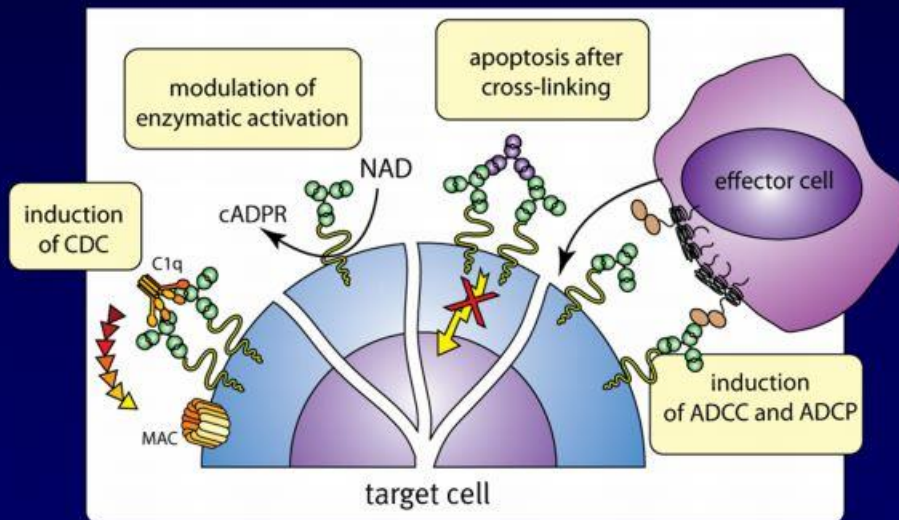
Ive-Horst041236BM1606 00000799 001.LMD : FL2 Log



DARA: Background

DARATUMUMAB

- A human CD38 mAb with broad-spectrum killing activity of CD38-expressing tumor cells
- DARA+LEN enhanced killing of MM cells *in vitro* and is hypothesized to lead to synergistically higher efficacy in clinical setting, as well as other agents (eg, bortezomib)

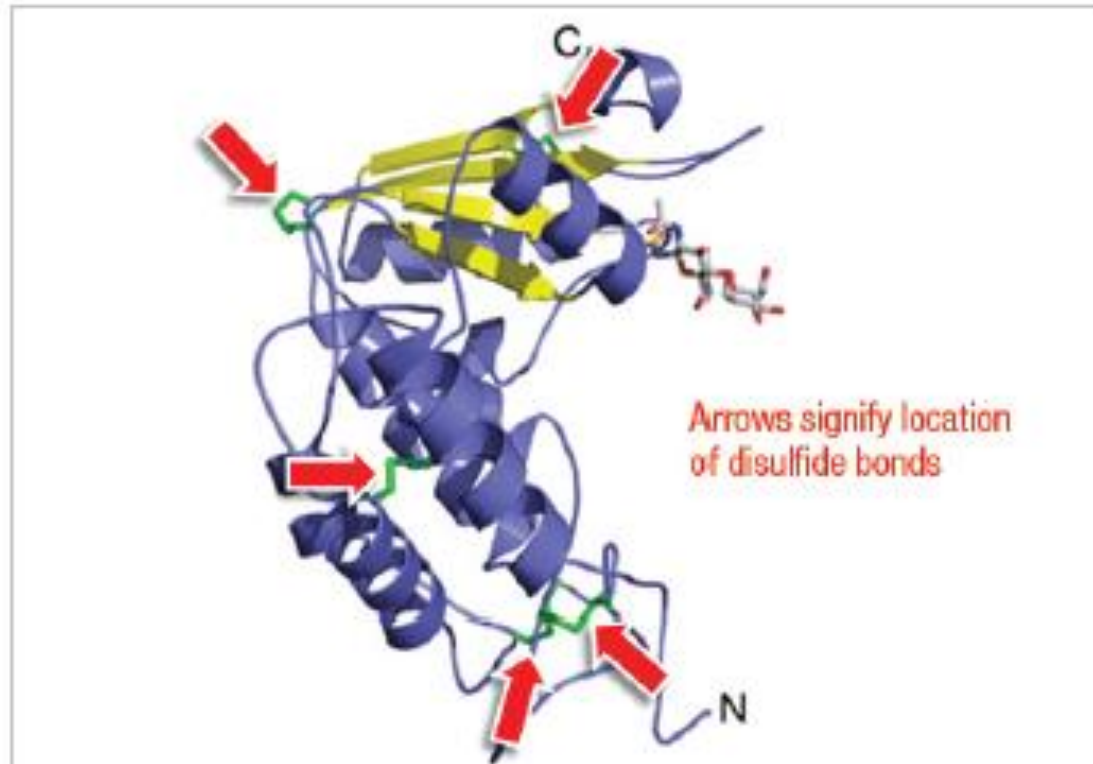


- Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC)
- Antibody-dependent cellular phagocytosis (ADCP)
- Complement-dependent cytotoxicity (CDC)
- Apoptosis

Lokhorst H, et al. *J Clin Oncol.* 2014;21(5S): Abstract 8513. Plesner T, et al. *J Clin Oncol.* 2014;32(5S): Abstract 8533.

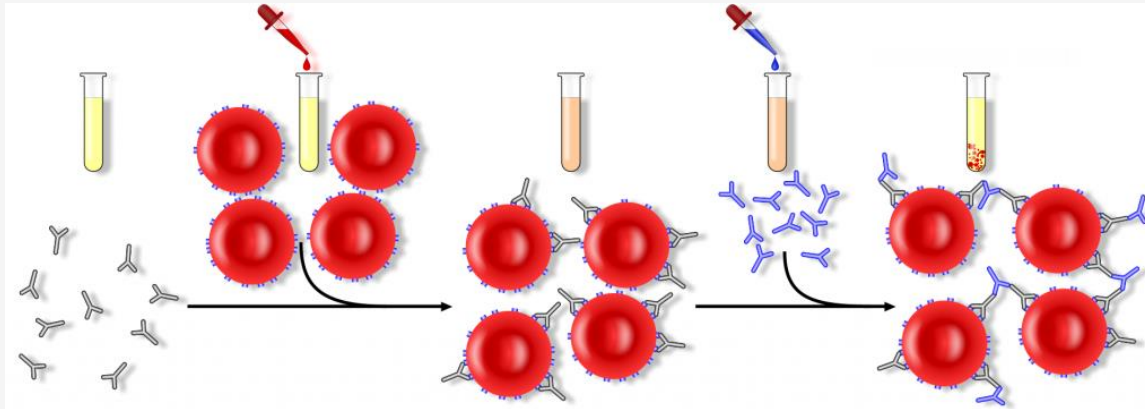
CD38 zit ook op erythrocyten

Figure 2. Structure of CD38 antigen¹³



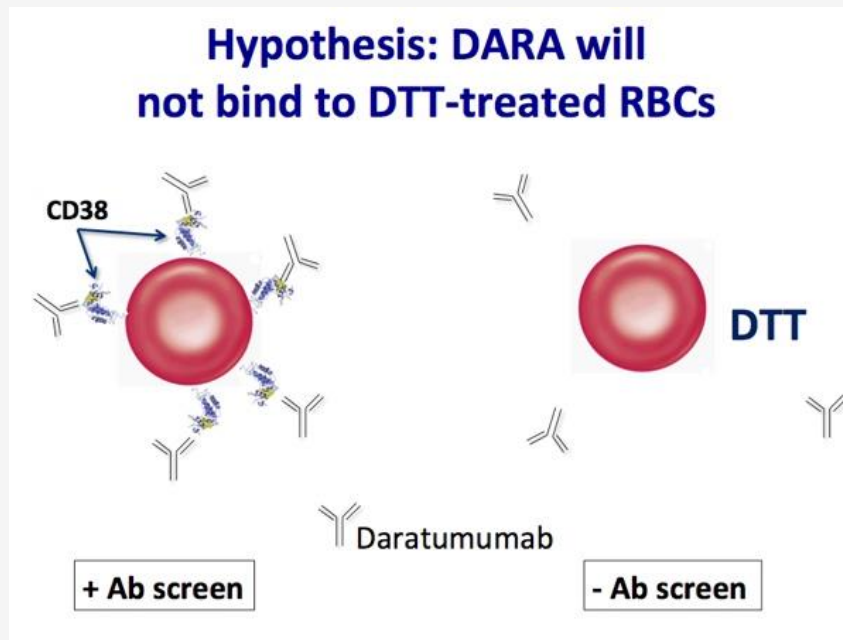
Egea PF et al. Insights into the mechanism of bovine CD38/NAD⁺glycohydrolase from the X-ray structures of its Michaelis complex and covalently-trapped intermediates. *PLoS One*. 2012;7(4):e34918.

Problemen in de IAGT



- Alle cellen pos
- DAT neg tot +/-
- Autocontrole +/-
- Ziet er uit als een hoog frequente allo-antistof

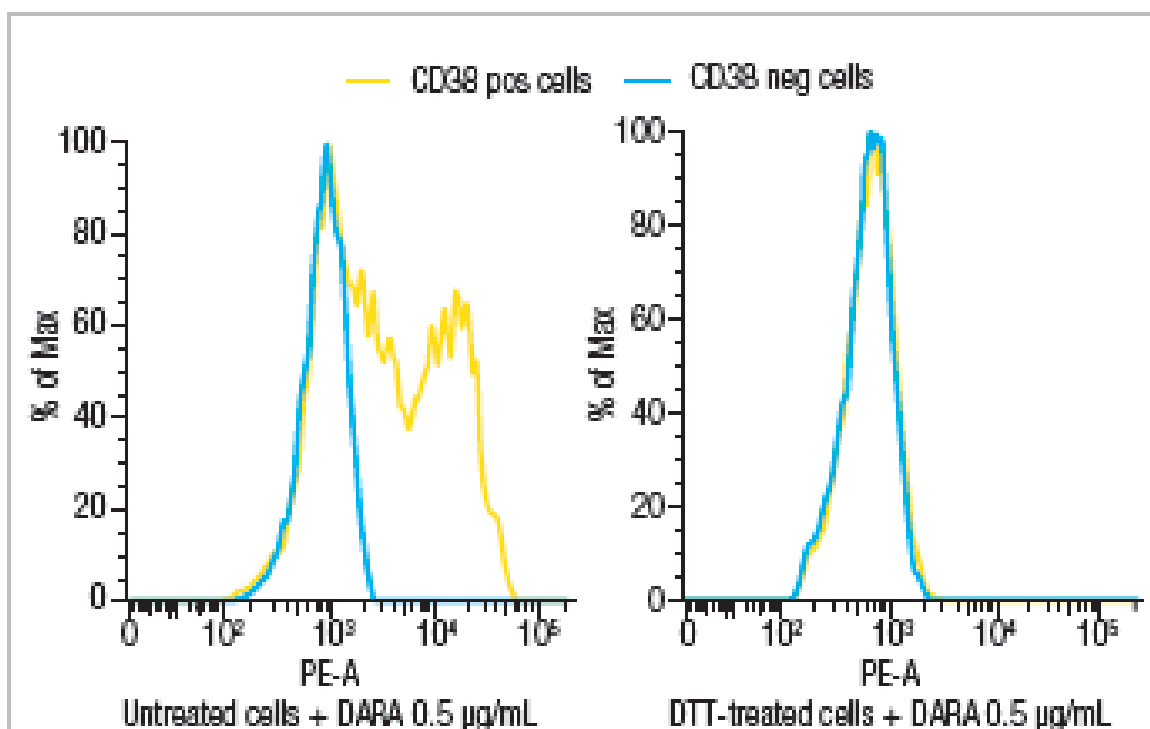
Hoe voorkom je binding aan CD 38



- Erfaf knippen (DTT)
- Vrij CD38 toevoegen zodat het antilichaam daar aan bindt.
- Anti-idiotyp, neutraliseert daratumumab

DTT en CD 38 expressie op ery's

Figure 3. DTT denatures CD38 and eliminates binding of daratumumab¹²



Chapuy CI et al. Resolving the daratumumab interference with blood compatibility testing. *Transfusion*. 2015;55(S Pt 2):1545-1554. Copyright © 2015 The Authors. *Transfusion* published by Wiley Periodicals, Inc. on behalf of AABB.

Bloedgroep antigenen en gevoeligheid voor DTT



Bloedgroep	DTT 200 mM	DTT 50 mM	opmerkingen
ABO	resistent	resistent	
MNSs	resistent	resistent	
P	resistent	resistent	
Rh	resistent	resistent	
Lu	gevoelig	resistent	Transfusiereacties +
Kell	gevoelig	gevoelig	Transfusiereacties ++
Lewis	resistent	resistent	
Duffy	resistent	resistent	
Kidd	resistent	resistent	
Diego	resistent	resistent	
Yt	gevoelig	zwak	Transfusiereacties -
Scianna	gevoelig	resistent	Transfusiereacties +/-
Dombrack	gevoelig	resistent	Transfusiereacties +
Colton	resistent	resistent	
Landsteiner-Wiener	gevoelig	gevoelig	Transfusiereacties +/-
Chido-Rogers	resistent	resistent	
Hh	resistent	resistent	
Kx	resistent	resistent	
Gerbrich	resistent (alleen Ge2 is variabel)	resistent	
Cromer	zwak	resistent	
Knops	gevoelig	resistent	
Indian	gevoelig	gevoelig	Transfusiereacties +
OK	resistent	resistent	
Mer2 RAPH	variabel	variabel	Transfusiereacties -
JMH	gevoelig	gevoelig	Transfusiereacties -
I	resistent	resistent	
Globoside systeem	resistent	resistent	
GIL	resistent	resistent	
Cost	variabel	variabel	Transfusiereacties -
li	resistent	resistent	
Er	resistent	resistent	
Globoside collection	resistent	resistent	
Vel	resistent	resistent	
Lan	resistent	resistent	
At ^a	resistent	resistent	
Jr ^a	resistent	resistent	
Emn	resistent	resistent	
An Wi	variabel	variabel	Maar 1 transfusiereactie beschreven. Antistoffen zijn zeer zeldzaam
Sd ^a	resistent	resistent	
Duclos	resistent	resistent	
PEL	resistent	resistent	
ABTI	resistent	resistent	
Man	resistent	resistent	

Resultaten

Aanwezige antistof(fen)	Patient nr	Nummer testcel screenings panel	Reactiesterkte in LISS	Reactiesterkte in LISS na toevoeging daratumumab	Reactiesterkte in LISS na toevoeging daratumumab en met DTT behandelde cellen	Opmerkingen
C	1	1	1+	1+	2+	
		2	0	1+	0	
		3	0	1	0	
D	2	1	2+	2+	3+	
		2	2+	2+	3+	
		3	0	1+	0	
	3	1	1+	2+	1+	
		2	1+	2+	1+	
		3	0	1+	0	
E	4	1	0	2+	0	
		2	3+	2+	2+	
		3	0	1+	0	
c(klein)	5	1	0	1+	0	
		2	3+	3+	3+	
		3	3+	3+	3+	
e(klein)	6	1	2+	2+	2+	
		2	0	2+	0	
		3	2+	2+	2+	
C(w)	7	1	0.5+	1+	2+	
		2	0	1+	0	
		3	0	1+	0	
K	8	1	0	1+	0	
		2	0	1+	0	
		3	1+	1+	0	
k(cellano)	9	1	2+	2+	0	
		2	2+	2+	0	
		3	2+	2+	0	
Kp(a)	10	1	1+	2+	0	
		2	0	1+	0	
		3	0	1+	0	

<u>Fy(a)</u>	11	1	0	1+	0	
		2	0	1+	0	
		3	2+	2+	2+	
	12	1	2+	2+	2+	
		2	0	1+	0	
		3	2+	2+	1+	
<u>Fy(b)</u>	13	1	1+	2+	2+	
		2	1+	2+	2+	
		3	0	1+	0	
<u>Jk(a)</u>	14	1	0	+	0	
		2	1+	+	1+	
		3	1+	2+	1+	
<u>Jk(b)</u>	15	1	0	1+	0,5+	<u>Testcel 1</u> is heterozygoot voor het <u>Jk(b)</u> antigeen
		2	0	1+	0	
		3	0,5+	1+	0,5+	
Le(a)	16	1	0	1+	0	
		2	1+	1+	2+	
		3	1+	1+	2+	
M	17	1	4+	4+	4+	
		2	4+	4+	4+	
		3	0	1+	0	
	18	1	2+	2+	2+	
		2	0	1+	0	
		3	2+	2+	2+	
S	19	1	0	1+	1+	<u>Testcel 1</u> is heterozygoot voor het S antigeen
		2	0	1+	0	
		3	1+	1+	1+	
	20	1	0	1+	0	
		2	0	1+	0	
		3	1+	1+	1+	
s(klein)	21	1	0,5	2+	2+	
		2	0,5	2+	0,5+	
		3	0	1+	0	
	22	1	4+	4+	4+	
		2	4+	4+	4+	
		3	0	2+	0	
<u>Wra(a)</u>	23	1	0	1+	0	
		2	0	0,5+	0	
		3	0	0,5+	0	
		<u>Wra+</u>	1+	1+	2+	

Combinaties

Aanwezige antistof(fen)	Patient nr	Nummer testcel screenings panel	Reactiesterkte in LISS	Reactiesterkte in LISS na toevoeging daratumumab	Reactiesterkte in LISS na toevoeging daratumumab en met DTT behandelde cellen	Opmerkingen
D+C	24	1	3+	3+	3+	
		2	0,5+	1+	1+	
		3	0	1+	0	
C(w)+E	25	1	3+	2+	3+	
		2	1+	1+	0,5+	
		3	0	1+	0	
E+K (C(w) niet meer aantoonbaar)	26	1	0	1+	0	
		2	0,5+	1+	0,5+	
		3	1+	2+	1+	
e(klein)+C+S	27	1	2+	2+	2+	
		2	1+	2+	1+	
		3	2+	2+	2+	

Houdbaarheid cellen in PBS

Monsternr.	Behandeling	Antigeen	Antigeen expressie na:
------------	-------------	----------	------------------------

			0 hr	24 hr	48 hr	72 hr	96 hr	1 week
1	-	<u>Eya</u>	2+	2+	2+	2+	<u>n.g.</u>	1+
1	DTT	<u>Eya</u>	2+	2+	2+	2+	<u>n.g.</u>	0,5+
1	-	D	3+	3+	4+	4+	4+	4+
1	DTT	D	4+	4+	4+	4+	4+	4+
2	-	<u>Eya</u>	2+	2+	2+	2+	1+	2+
2	DTT	<u>Eya</u>	2+	2+	2+	2+	2+	2+
2	-	D	1+	1+	1+	2+	1+	1+
2	DTT	D	2+	2+	2+	2+	2+	2+
3	-	<u>Eya</u>	2+	2+	2+	2+	2+	2+
3	DTT	<u>Eya</u>	2+	2+	2+	2+	2+	2+

Houdbaarheid cellen in bewaarvloeistof

Monsternr.	Behandeling	Antigeen	Antigeen expressie na:				
			0 hr	1 week	2 weken	3 weken	4 weken
1	DTT	<u>Eya</u>	2+	2+	2+	2+	2+
2	DTT	<u>Eya</u>	2+	2+	2+	2+	2+
3	DTT	<u>Eya</u>	2+	2+	2+	2+	2+

Aanbeveling: algemeen

Het is belangrijk dat er in het ziekenhuis een **procedure** is om het bloedtransfusielaboratorium te **informer**en indien een patiënt gaat starten met behandeling met een CD38 monoclonale antistof. Daarnaast moet er een procedure zijn waarin het **compatibiliteitsonderzoek** dat bij deze patiënten uitgevoerd wordt beschreven staat, welke testen uitgevoerd worden voor de start van de behandeling en tijdens de behandeling wanneer een bloedtransfusie geïndiceerd is

Aanbeveling: voor start

Er dient een **ABO/RhD** vastgesteld te worden volgens de vigerende richtlijn. Daarnaast wordt aanbevolen om te typeren **voor RhCc/Ee en K**. Vervolgens dient screenend onderzoek **naar irregulaire antistoffen** ingezet te worden. Indien dit positief is dient de antistof identificatie plaats te vinden. De patiënt ontvangt van de behandelaar een **kaartje met gegevens** omtrent zijn bloedgroep en het laboratorium die deze testen uitgevoerd heeft. Aan de patiënt dient uitgelegd te worden dat hij, als hij in een ander ziekenhuis wordt opgenomen, dit kaartje moet tonen.

Aanbeveling: tijdens therapie tot 6 maanden na therapie

Indien de behandeling in een ander ziekenhuis gestart is dient de behandelaar het laboratorium op de hoogte te stellen van deze behandeling. Bij een (voorziene) aanvraag van een erythrocytentransfusie kan de **ABO/RhD** bepaling kan op een **normale wijze** worden uitgevoerd. Ook het screenend onderzoek naar irregulaire antistoffen kan in eerste instantie volgens de normale techniek ingezet worden. Bij een **negatieve screening** kan het bloed uitgegeven worden volgens **Type en Screen**, waarbij overwogen kan worden om te **Rh/K fenotype compatibel** te transfunderen. Bij een **positieve screening** kan een antistof screening ingezet worden met een met **dithiothreitol (DTT)** behandelde testecellen.^{1,6} Indien de screening dan negatief is kan het bloed uitgegeven worden volgens **Type en Screen**. Indien de screening positief is dient een **antistof identificatie plaats te vinden met DTT behandelde testcellen gevolgd door een kruisproef met DTT behandelde donor erythrocyten**. Omdat DTT behandeling o.a. het Kell systeem verwijderd, dienen de te transfunderen eenheden **K compatibel** te zijn en wordt geadviseerd tevens voor **Kp(a) negatieve** eenheden te kiezen.

Vragen?

