

Daratumumab in de dagelijkse praktijk

Daratumumab in daily practice

dr. N.W.C.J. van de Donk¹, prof. dr. P. Sonneveld², dr. M.C. Minnema³, L. Nieuwenhuis¹, Y.M. den Hartog¹, P.W.C. Bosman¹, dr. T. Mutis¹, I. Nijhof^{1,3}, dr. H.G. Otten⁴, dr. A.C. Bloem⁴, dr. J. Slomp⁵, dr. K.M.K. de Vooght⁶, N. Som¹, dr. J.F.M. Jacobs⁷, prof. dr. S. Zweegman¹ en prof. dr. H.M. Lokhorst¹

Samenvatting

Daratumumab is een antistof gericht tegen CD38, dat sterk tot expressie komt op multipel myeloom (MM)-cellen. Twee monotherapiestudies lieten goede klinische responsen zien van daratumumab bij uitvoerig voorbehandelde patiënten, waarbij daratumumab goed werd verdragen. De meest voorkomende bijwerking is het optreden van infusiereacties (ongeveer 50% van de patiënten; meestal alleen bij de eerste infusie en meestal graad 1 of 2). Het belangrijkste bij een infusiereactie is om tijdig de daratumumab infusie te stoppen, zodat de klachten niet escaleren. Verder interfereert daratumumab als anti-CD38-antistof met de M-proteïnebepaling en met het routine bloedtransfusiecompatibiliteitsonderzoek. In dit artikel zijn verschillende tactieken beschreven om deze problemen in de dagelijkse praktijk aan te pakken. (*Ned Tijdschr Hematol* 2016;13:123-30)

Summary

Immunotherapeutic strategies are emerging as promising therapeutic approaches in multiple myeloma (MM), with several monoclonal antibodies in advanced stages of

clinical development. Of these agents, the CD38-targeting antibody, daratumumab, has marked single agent activity in extensively pretreated MM. Daratumumab is well tolerated with infusion-related reactions as the most common adverse event (approximately 50% of patients; predominantly during the first infusion, mostly grade 1 or 2). Prevention and management of infusion reactions is essential to avoid drug discontinuation, which may in turn lead to reduced efficacy of anti-MM therapy. Therapeutic antibodies interfere with various laboratory tests. First, interference of these antibodies with immunofixation and serum protein electrophoresis assays may lead to underestimation of complete response. Strategies to mitigate interference, based on shifting the therapeutic antibody band, are in development. Furthermore, daratumumab interferes with blood compatibility testing and thereby may complicate the safe release of blood products. Neutralization of the therapeutic CD38 antibody or CD38 denaturation on reagent red blood cells mitigates daratumumab interference with transfusion laboratory serologic tests.

Inleiding

Daratumumab is een monoklonale antistof gericht tegen het eiwit CD38. CD38 komt sterk tot expressie op multipel myeloom (MM)-cellen, maar ook op normale plasmacellen en andere cellen zoals NK-cellen, monocytten, onrijpe en geactiveerde B-cellen en geactiveerde T-cellen.¹ Daratumumab doodt MM-tumorcellen via verschillende mechanismen, waaronder complement-

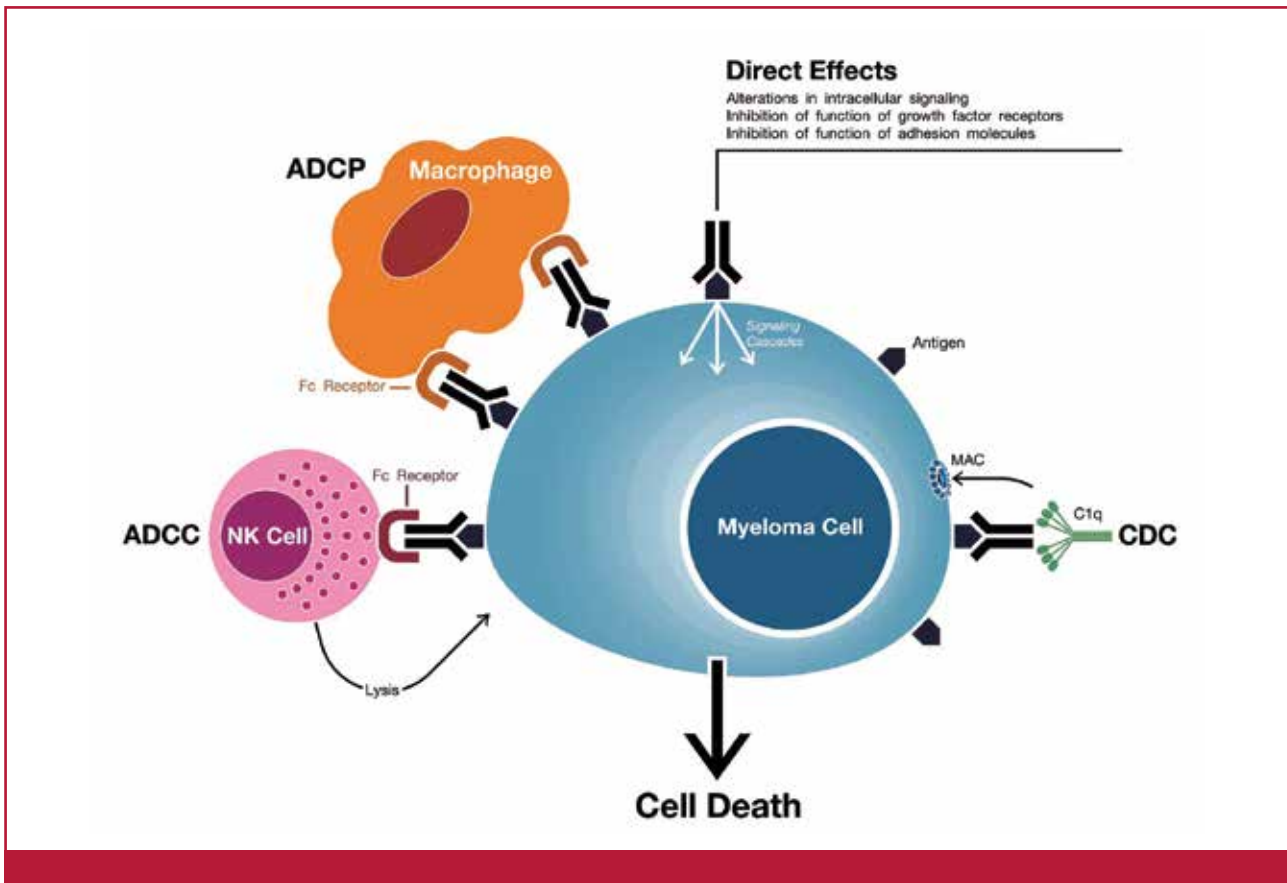
afhankelijke cytotoxiciteit, antistofafhankelijke celgedieerde cytotoxiciteit (ADCC) en antistofafhankelijke cellulaire fagocytose (ADCP) (zie *Figuur 1, pagina 124*).²⁻⁷ Verder is recentelijk aangetoond dat daratumumab een T-celrespons induceert die mogelijk ook bijdraagt aan het anti-myeloomeffect van daratumumab.⁸ In 2 studies met daratumumab-monotherapie (GEN501

¹afdeling Hematologie, VU medisch centrum, ²afdeling Hematologie, Erasmus Medisch Centrum, ³afdeling Hematologie, UMC Utrecht Cancer Center, ⁴Laboratoria voor Translationele Immunologie, Sectie Diagnostiek, UMC Utrecht, ⁵afdeling Klinische Chemie en Hematologie, Medisch Spectrum Twente/Medlon, ⁶Laboratorium Klinische Chemie en Hematologie, UMC Utrecht, ⁷afdeling Laboratoriumgeneeskunde, Radboudumc. Correspondentie graag richten aan dhr. dr. N.W.C.J. van de Donk, afdeling Hematologie, VUmc, De Boelelaan 1118, 1007 MB Amsterdam, tel.: 020 444 34 65, e-mailadres: n.vandedonk@vumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: CD38, daratumumab, immunotherapie, monoklonale antistof, multipel myeloom

Keywords: CD38, daratumumab, immunotherapy, monoclonal antibodies, multiple myeloma



Figuur 1. Werkingsmechanisme van daratumumab. Daratumumab heeft directe antitumoreffecten, maar kan ook via het Fc-deel complement-afhankelijke cytotoxiciteit (CDC), antistof-afhankelijke celgemedieerde cytotoxiciteit (ADCC) en antistof-afhankelijke cellulaire fagocytose (ADCP) induceren.¹⁴

en Sirius) werd bij uitgebreid voorbehandelde MM-patiënten minstens een partiële respons behaald bij 30% van de patiënten.^{9,10} Er werden zelfs complete responsen behaald, wat bij deze groep patiënten uitzonderlijk is. In het fase 2-deel van de GEN501-studie resulteerde behandeling met 16 mg/kg daratumumab in een mediane progressievrije overleving van 5,6 maanden en een algehele overleving na 1 jaar van 77%. In de Sirius-studie was de mediane responsduur 7,4 maanden, de mediane progressievrije overleving 3,7 maanden en de algehele overleving na 1 jaar 65%. Op basis van deze 2 studies is daratumumab als monotherapie inmiddels door de FDA in de Verenigde Staten goedgekeurd voor de behandeling van patiënten met recidief MM die minstens 3 voorgaande behandelingen hebben gehad, waaronder therapie met lenalidomide en bortezomib, of indien er sprake is van dubbelrefractaire ziekte. Daratumumab werd in deze studies goed verdragen en geeft niet de toxiciteit zoals die bij de huidige beschikbare middelen nogal eens wordt gezien, zoals beenmergsuppressie of neuropathie. Vanwege de effectiviteit en het gunstig bij-

werkingsprofiel wordt daratumumab momenteel getest in combinatie met andere middelen zoals lenalidomide, pomalidomide en bortezomib. De eerste resultaten zijn veelbelovend.¹¹⁻¹³ In Nederland heeft een aantal centra ook geparticipeerd in de Castor-studie (bortezomib-dexamethason met of zonder daratumumab bij recidief MM) en Pollux-studie (lenalidomide-dexamethason met of zonder daratumumab bij recidief MM), waarvan de inclusie inmiddels is afgerond. De belangrijkste klinische bijwerking van daratumumab bestaat uit het optreden van infusiereacties. Deze komen voor bij ongeveer de helft van de patiënten die daratumumab krijgen, en meestal tijdens de eerste infusie.^{9,10} Tevens interfereert daratumumab in een aantal laboratoriumbepalingen.¹⁴ Een beter begrip hiervan en aanbevelingen hoe hiermee om te gaan zijn dan ook belangrijk, zeker omdat daratumumab op dit moment in meerdere studies in Nederland wordt toegepast en op korte termijn mogelijk ook buiten studieverband beschikbaar komt. Huidige daratumumab-studies zijn de eerstelijnsstudie bij jongere MM-patiënten, waarin daratumumab met VTD wordt

gecombineerd (Cassiopeia; HOVON 131) en een studie bij hoogrisico 'smoldering' MM-patiënten (Centaurus). Tevens wordt binnenkort een studie geopend waarbij bij uitvoerig voorbehandelde patiënten daratumumab kan worden gecombineerd met 'all-trans retinoic acid' (ATRA), indien de respons op daratumumab-monotherapie beperkt is of als er progressie is tijdens daratumumab-monotherapie. De rationale hierachter is dat ATRA resulteert in een verhoogde CD38-expressie en daarmee betere in-vitro-'killing' van de MM-cellen met daratumumab.⁴

Daratumumab wordt momenteel ook in studieverband bij patiënten met CD38-positief non-hodgkinlymfoom toegepast (Carina-studie). En er zijn in-vitro-gegevens dat daratumumab ook effectief is tegen chronische lymfatische leukemie en acute myeloïde leukemie tumorcellen.¹⁵

Infusiereacties

Hoe vaak komen infusiereacties voor?

Voorafgaand (30-60 min) aan de daratumumab-infusie wordt afhankelijk van de studie prednison of dexamethason gegeven, en tevens een antihistaminicum en paracetamol. Deze premedicatie voorkomt infusie-reacties niet volledig. Ongeveer de helft van de patiënten krijgt tijdens de eerste infusie toch een reactie (meestal graad 1 of 2).^{9,10} Bij daaropvolgende infusies komen infusie-reacties veel minder vaak voor. Omdat de eerste infusie met langzame snelheid start, duurt de eerste infusie met daratumumab mediaan 6-7 uur, indien er geen infusie-reacties optreden. Dit is langer bij een infusie-reactie. Bij de planning van de eerste infusie moet hiermee rekening worden gehouden. Indien de dagbehandeling sluit, dan moet het laatste deel van de infusie bijvoorbeeld in de kliniek worden gegeven. De daaropvolgende infusies kunnen sneller worden gegeven; in ongeveer 3-4 uur. Infusiereactieklasten kunnen bestaan uit prikkels in de keel, hoesten, rillingen en (als de infusie niet tijdig wordt gestopt) ook kortademigheid of bronchospastische klachten.

Wat moet ik doen bij een infusie-reactie?

Bij klachten die passen bij een infusie-reactie dient de infusie met daratumumab direct te worden gestopt. Dus bij een eerste prikkeling van de keel moet worden gestopt, zodat de klachten niet evolueren naar kortademigheid.¹⁴ Soms is het nodig om extra steroïden of extra H1-antagonist te geven via het infuus. Bij bronchospasmen kan ook salbutamol (bèta-2-agonist) worden gegeven. Wanneer de klachten weer afgezaakt zijn, kan de

infusie op halve snelheid weer worden opgestart. Meestal treden er hierna geen klachten meer op. Belangrijk is dus dat de patiënt en verpleging goede uitleg krijgen over infusiereacties, zodat inderdaad tijdig kan worden gestopt.

Patiënten bekend met milde luchtwegklachten (bijvoorbeeld mild astma) kunnen enkele dagen voor de start van daratumumab optimaal worden ingesteld wat betreft luchtwegmedicatie, wat de kans op luchtwegklachten tijdens transfusiereactie mogelijk kan verminderen. Patiënten bekend met ernstig astma of COPD hebben tot op heden een contra-indicatie voor daratumumab-behandeling.

Daratumumab interfereert met bepaalde laboratoriumbepalingen

Daratumumab interfereert met M-proteïnediagnostiek en bepalingen die onderdeel uitmaken van het bloedtransfusiecompatibiliteitsonderzoek.¹⁴ Beide vormen van interferentie worden in dit artikel besproken en er worden tevens aanbevelingen gedaan hoe hiermee om te gaan in de dagelijkse praktijk.

Daratumumab interfereert in de diagnostiek van M-proteïnebepaling

Twee belangrijke peilers van M-proteïnediagnostiek zijn 'serum protein electrophoresis' (SPEP) en 'serum immune fixation electrophoresis' (IFE). SPEP wordt gebruikt om een M-proteïne te detecteren en te kwantificeren. IFE wordt gebruikt om het isotype van het M-proteïne vast te stellen en om een complete respons te bevestigen. Daratumumab kan ook worden opgepikt als een monoklonale band bij zowel SPEP als IFE.^{14,16,17} Wanneer de daratumumab-band op de zelfde hoogte ligt als het M-proteïne van de patiënt, kan dit leiden tot een kleine overschatting van het M-proteïne. Bij wekelijkse toediening bereikt daratumumab namelijk een concentratie van ongeveer 1 g/l in het serum.

Belangrijker is dat comigratie van daratumumab met een IgG-kappa-M-proteïne problemen oplevert bij het vaststellen van een complete respons met behulp van IFE. Dit komt omdat daratumumab ook een IgG-kappa-antistof is. We verwachten dat ongeveer 50% van alle IgG-kappa-M-proteïnes op de gel geheel of gedeeltelijk zal overlappen met daratumumab, terwijl de andere IgG-kappa-M-proteïnes naar een andere plek in de gel migreren. Overigens is deze interferentie van daratumumab in de SPEP- en IFE-testen niet uniek: talloze andere antistoffen, zoals elotuzumab, isatuximab en rituximab, kunnen worden gedetecteerd in deze testen.

Wat te doen bij dit probleem?

Indien een patiënt met daratumumab een goede respons behaalt (M-proteïne <2 g/l) en een IgG-kappa-M-proteïne heeft, dan kan daratumumab dus storen in de responsbepaling. Simpel gezegd: is het kleine residuele bandje daratumumab of betreft dit het M-proteïne van de patiënt? Daarom is een test ontwikkeld om dit probleem te omzeilen.^{14,16} Deze 'daratumumab interference reflex assay' (DIRA) maakt gebruik van een 'mouse-anti-human'-antistof gericht tegen daratumumab. Deze antistof bindt aan daratumumab en hierdoor verandert het migratiepatroon van daratumumab (zie *Figuur 2*). Indien op de oorspronkelijke plek nu geen M-proteïne meer aanwezig is, dan heeft de patiënt serologisch een complete respons bereikt (DIRA-negatief). Wel moet de arts dan natuurlijk nog een beenmerg- en urineonderzoek doen en eventueel de lichtketentest inzetten om een complete respons of stringente complete respons vast te stellen. Indien op de oorspronkelijke plek dan nog M-proteïne aanwezig is, dan heeft de patiënt nog geen complete respons (DIRA-positief).

Samengevat moet de DIRA-test dus worden gedaan (in studieverband) indien een patiënt met een IgG-kappa-M-proteïne een diepe anti-myeloomrespons heeft bereikt (<2 g/l). Buiten studieverband zal de DIRA-test in een aantal referentiecentra ter beschikking komen voor patiënten die daratumumab buiten studieverband zullen gaan krijgen én een diepe respons bereiken én bij wie het endogene M-proteïne met daratumumab overlapt.

Daratumumab interfereert met bepalingen die onderdeel uitmaken van het bloedtransfusiecompatibiliteitsonderzoek

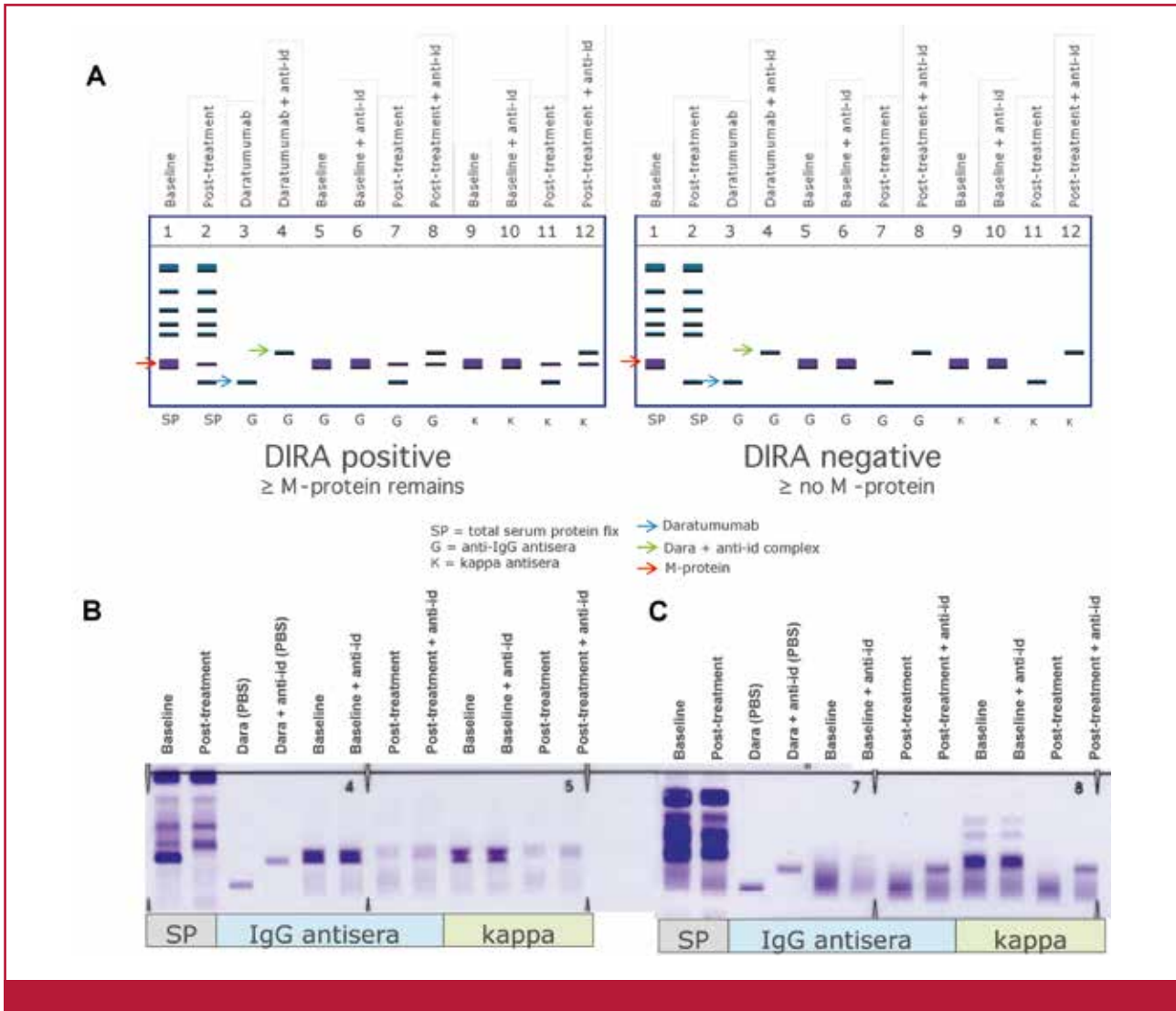
CD38 komt ook zwak tot expressie op rode bloedcellen. Hierdoor interfereert daratumumab ook met routine laboratoriumtesten die worden gedaan voorafgaand aan een bloedtransfusie.^{14,18,19} Deze interferentie binnen het compatibiliteitsonderzoek wordt ook gezien bij de andere CD38-monoklonalen zoals isatuximab en MOR202. Eerder is het waargenomen bij een anti-CD44-monoklonaal.

Daratumumab interfereert niet met de ABO/RhD-typing, maar omdat daratumumab, aanwezig in het plasma van met daratumumab behandelde patiënten, bindt aan test-rode bloedcellen, vallen de indirecte Coombs-testen (ook wel indirecte antiglobulinetest (IAT) genoemd) positief uit (positieve antistofscreening en panreactief reagerend plasma in identificatiepanels). De directe Coombs-test is overigens negatief tot zwak positief,

hetgeen lijkt op een beeld bij alloantistof tegen een 'high-frequent' antigeen.¹⁹ De indirecte Coombs-test blijft nog 2-6 maanden na de laatste daratumumab-infusie positief. Door de positieve indirecte Coombs-testen kunnen (onderliggende) irregulaire antistoffen niet meer worden gedetecteerd. Hierdoor kunnen bloedtransfusie-laboratoria hun routine pretransfusietesten niet meer gebruiken voor het compatibiliteitsonderzoek, wat de selectie van compatibele erythrocyteenheden voor met daratumumab behandelde patiënten moeilijk maakt. Tot nu toe hebben zich echter geen problemen voorgedaan bij transfusie van met daratumumab behandelde patiënten.

Wat te doen voorafgaand aan de start met daratumumab als het gaat om voorkomen van transfusieproblemen?

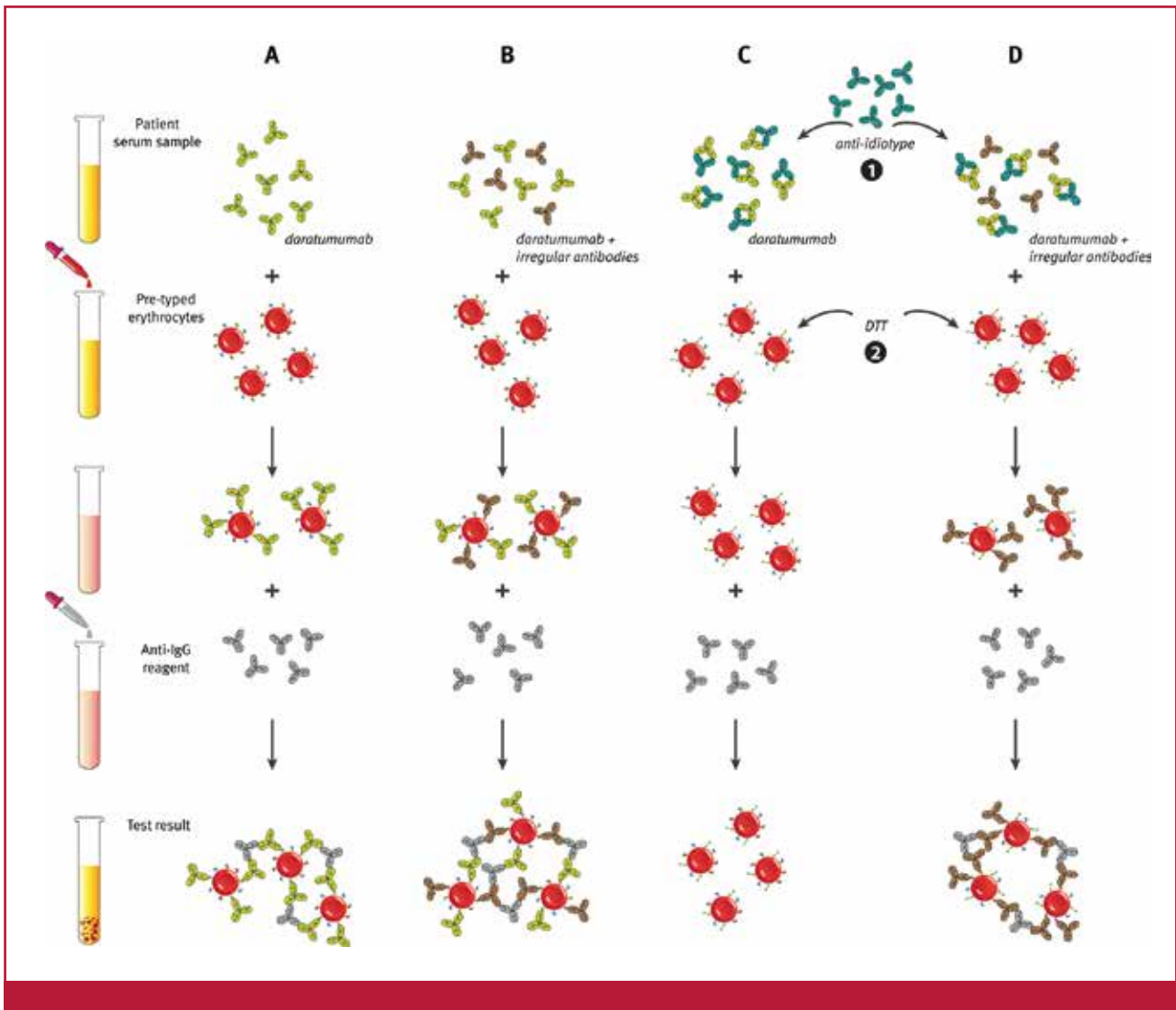
Standaardtechnieken zijn niet in staat om de panreactiviteit van het plasma afkomstig van met daratumumab behandelde patiënten op te heffen. Wel zijn er 2 nieuwe technieken beschikbaar gekomen (zie *Figuur 3*, pagina 128).^{14,18,19} In de eerste techniek worden test-rode bloedcellen voorbehandeld met dithiotreitol (DTT). DTT denatureert CD38, zodat daratumumab niet meer bindt. Hierdoor kunnen nu wel eventueel aanwezige irregulaire antistoffen worden geïdentificeerd. Het nadeel van deze techniek is dat ook andere bloedgroepantigenen kunnen worden gedenatureerd, zodat irregulaire antistoffen gericht tegen deze bloedgroepantigenen ook niet meer worden opgepikt. Voor de praktijk is het meest belangrijke antigeen dat wordt gedenatureerd het K-antigeen. Daarom dient, als de DTT-voorbehandeling wordt gebruikt om de aanwezigheid van irregulaire antistoffen uit te sluiten, K-negatief bloed (90% van de bevolking is K-negatief) te worden gegeven. Op deze manier wordt een hemolytische bloedtransfusiereactie op basis van anti-K voorkomen. Indien vooraf bekend is dat een patiënt bloedgroep K-positief is, dan is het preventief geven van K-negatieve erythrocyten niet nodig. In de andere techniek wordt een anti-idiotypen antistof aan het plasma van de patiënt toegevoegd. Deze anti-idiotypen daratumumab-antistof neutraliseert alle aanwezige daratumumab-moleculen, zodat nu eventueel aanwezige irregulaire antistoffen wel kunnen worden geïdentificeerd met behulp van de indirecte Coombs-test. Een alternatief voor een anti-idiotypen antistof is om daratumumab in plasma te neutraliseren met behulp van recombinant 'soluble' CD38 (rsCD38). Voordeel van rsCD38 is dat dit middel bij alle verschillende anti-CD38-monoklonale antistoffen kan worden ingezet.



Figuur 2. Interferentie van daratumumab met SPEP- en IFE-testen wordt opgelost met de DIRA-test. (A) Schematische weergave van de DIRA-test voor een DIRA-positieve (links) en DARA-negatieve (rechts) patiënt. (B) Voorbeeld van een patiënt met een IgG-kappa-M-proteïne die werd behandeld met daratumumab. Aan het eind van de eerste cyclus ontwikkelde de patiënt een tweede IgG-kappa-band. Responseevaluatie voorafgaand aan cyclus 16 toonde met SPEP een afname van 31 naar 0 g/l. Daarom werd de DIRA-test verricht, die positief uitviel, wat betekent dat de patiënt een ‘very good partial response’ heeft bereikt. (C) Voorbeeld van een patiënt met kappa-lichtketen-MM, die werd behandeld met daratumumab. Deze patiënt ontwikkelde een IgG-kappa-band van 0-1 g/l aan het einde van de eerste cyclus. De DIRA-test werd uitgevoerd ten tijde van de 11^{de} cyclus, omdat de kappa-lichtketens genormaliseerd waren (met normale FLC-ratio). De DIRA-test was negatief. Aanvullende beenmerganalyse liet geen klonale plasmacellen zien en ook de urine was IFE-negatief, wat betekent dat deze patiënt een stringente complete respons heeft bereikt. De nieuwe IgG-kappa-band had een ander migratiepatroon na toevoegen van anti-idiotypen antistoffen, wat betekent dat deze nieuwe band daratumumab-gerelateerd is.¹⁴ anti-id=anti-idiotypen.

In Nederland zijn de anti-idiotypen antistof en rsCD38 nog niet beschikbaar, en de DTT-behandeling kan op dit moment alleen door referentielaboratoria worden uitgevoerd. Momenteel wordt een landelijke validatie van de DTT-procedure met daratumumab uitgevoerd inclusief een verificatieprotocol dat door de overige labo-

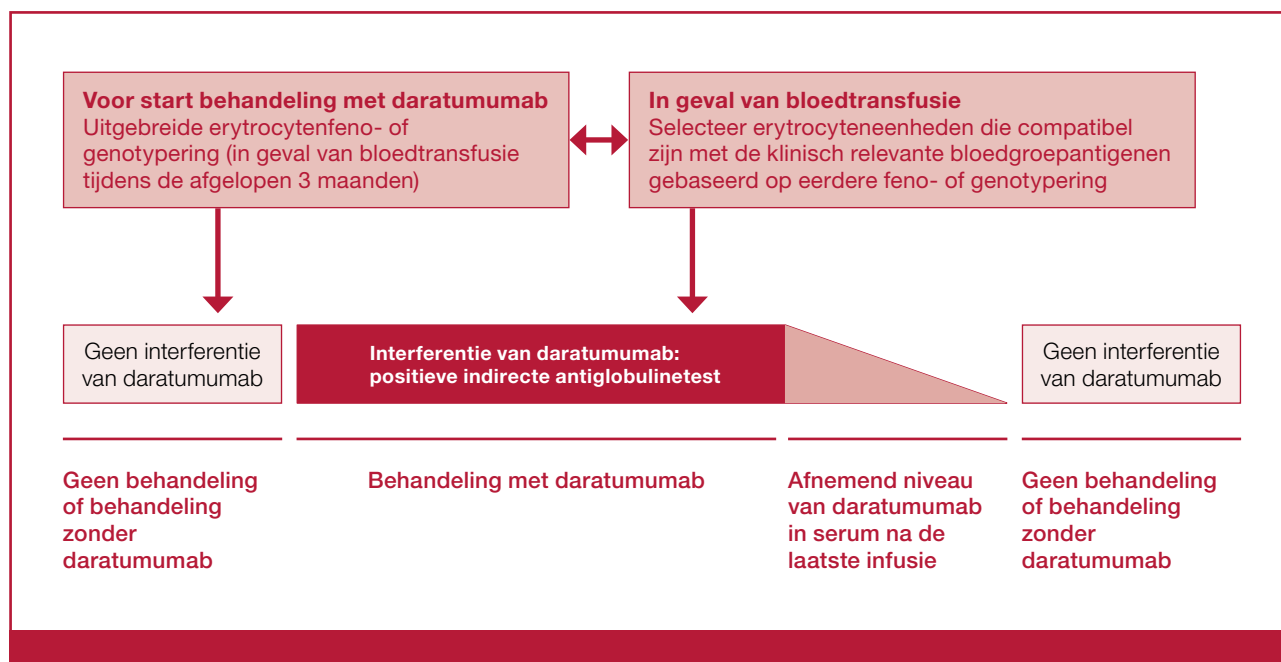
ratoria kan worden gebruikt. Tot deze afgerond is en de DTT-procedure makkelijk uitvoerbaar is in diverse laboratoria, wordt een andere aanpak aanbevolen (zie *Figuur 4*, pagina 129). Het advies is om voorafgaand aan de eerste daratumumab-infusie alle klinisch relevante bloedgroepen van de patiënt te typeren (C, c, E, e, K,



Figuur 3. Daratumumab interfereert met bloedgroepcompatibiliteitstesten. (A) Plasma van met daratumumab behandelde patiënten reageert panreactief in de indirecte antiglobulinetest (IAT) die onderdeel uitmaakt van het routine bloedtransfusiecompatibiliteitsonderzoek, omdat het bindt aan CD38 op de test-rode bloedcellen. Hierdoor is de IAT positief. (B) Daardoor interfereert daratumumab met de detectie en identificatie van irregulaire antistoffen. (C en D) Interferentie van daratumumab kan worden opgeheven door daratumumab in plasma te neutraliseren met een anti-idiotypic antistof (1) of door het CD38-antigeen aanwezig op de test-rode bloedcellen te denatureren met DTT (2). (D) Met beide methoden kunnen aanwezige allo-antistoffen gericht tegen rode bloedcellen worden gedetecteerd in de aanwezigheid van daratumumab.¹⁴

Fya, Fyb, Jka, Jkb, S, s). Dit kan door middel van fenotypering als de patiënt in de voorafgaande 3 maanden geen bloedtransfusie heeft ontvangen. Indien dit echter wel het geval is, of indien de patiënt reeds daratumumab heeft gekregen, dan kan niet meer of slechts gedeeltelijk serologisch worden getypeerd en moet er gebruik worden gemaakt van genotypering. De voorkeur gaat echter uit naar een serologische fenotypering, omdat dit veel goedkoper is dan genotyperen. Als de patiënt in een later stadium een transfusie nodig heeft, dan kunnen op basis van de fenotypering of

genotypering erythrocyte-eenheden worden gekozen die compatibel zijn voor de klinisch relevante bloedgroep-antigenen. Dit voorkomt de ontwikkeling van irregulaire antistoffen tegen deze antigenen en het optreden van een hemolytische transfusiële reactie indien de overeenkomstige allo-antistoffen aanwezig zijn. Bij een acute en levensbedreigende situatie kan worden gekozen voor ABO/RhD-compatibel bloed dat, afhankelijk van de snelheid waarmee de transfusie moet worden gegeven, gematched wordt op zoveel mogelijk andere bloedgroep-antigenen. De patiënt moet tijdens de transfusie goed



Figuur 4. Aanpak interferentie van daratumumab met bloedtransfusietesten. In het schema wordt aangegeven dat in geval van daratumumab-behandeling (en de periode na de laatste infusie) er interferentie is van daratumumab met bloedtransfusietesten. Tijdens daratumumab-behandeling moet op basis van de resultaten van voorafgaande fenotypering of genotypering erythrocyteneenheden worden gekozen die compatibel zijn voor de klinisch relevante bloedgroepantigenen. Dit voorkomt de ontwikkeling van irregulaire antistoffen tegen deze antigenen en het optreden van een hemolytische transfusiereactie indien de overeenkomstige allo-antistoffen aanwezig zijn.

worden geobserveerd voor het eventueel optreden van (hemolytische) transfusiereacties. Bij levensbedreigende situaties waarbij (nog) geen sprake is van een definitieve ABO/RhD-bloedgroep dient, zoals gebruikelijk is, een bloedgroep 0 RhD-negatieve erythrocyteneenheid te worden gegeven.

Zoals eerder gemeld wordt de DTT-test in verschillende Nederlandse laboratoria gevalideerd. In de toekomst verwachten we dat de DTT-methode in combinatie met fenotyperen/genotyperen zal worden gebruikt bij patiënten die worden behandeld met daratumumab en een bloedtransfusie nodig hebben. Afhankelijk van de beschikbaarheid zou ook de anti-idiotypische antistof kunnen worden toegepast.

Ten slotte adviseren we aan de patiënt een kaartje te geven dat kan worden overlegd indien de patiënt in een ander ziekenhuis wordt opgenomen en een transfusie moet krijgen. Op dit kaartje zouden de volgende zaken moeten worden vermeld: de getypeerde bloedgroepen, de datum van typering en het telefoonnummer van het laboratorium dat de typering heeft uitgevoerd, gecombineerd met het gegeven dat de patiënt wordt behandeld met daratumumab of recentelijk daratumumab heeft gehad.

Conclusie

Daratumumab is een belangrijk nieuw anti-myeloommiddel met ‘single-agent’ activiteit. Het wordt goed verdragen, waarbij de meest voorkomende bijwerking het optreden van infusiereacties is (ongeveer 50% van de patiënten; meestal alleen bij de eerste infusie). Het belangrijkste is om tijdig de daratumumab-infusie te stoppen, zodat de klachten niet escaleren. Verder interfereert daratumumab als anti-CD38-antistof met de M-proteïnebepaling en met het routine bloedtransfusiecompatibiliteitsonderzoek. In dit artikel hebben we diverse tactieken beschreven om deze problemen in de dagelijkse praktijk aan te pakken.

Referenties

1. Van de Donk NW, Kamps S, Mutis T, et al. Monoclonal antibody-based therapy as a new treatment strategy in multiple myeloma. *Leukemia* 2012;26:199-213.
2. Nijhof IS, Lammerts van Bueren JJ, Van Kessel B et al. Daratumumab-mediated lysis of primary multiple myeloma cells is enhanced in combination with the human anti-KIR antibody IPH2102 and lenalidomide. *Haematologica* 2015;100:263-8.
3. Nijhof IS, Groen RW, Noort WA, et al. Preclinical evidence for the therapeutic potential of CD38-targeted immuno-chemotherapy in multiple myeloma patients refractory to lenalidomide and bortezomib. *Clin Cancer Res* 2015;21:2802-10.
4. Nijhof IS, Groen RW, Lokhorst HM, et al. Upregulation of CD38 expression on

- multiple myeloma cells by all-trans retinoic acid improves the efficacy of daratumumab. *Leukemia* 2015;29:2039-49.
5. Van der Veer MS, De Weers M, Van Kessel B et al. Towards effective immunotherapy of myeloma: enhanced elimination of myeloma cells by combination of lenalidomide with the human CD38 monoclonal antibody daratumumab. *Haematologica* 2011;96:284-90.
 6. Van der Veer MS, De Weers M, Van Kessel B et al. The therapeutic human CD38 antibody daratumumab improves the anti-myeloma effect of newly emerging multi-drug therapies. *Blood Cancer J* 2011;1:e41.
 7. 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;186:1840-8.
 8. Krejci J, Casneuf T, Nijhof IS, et al. Immunomodulatory effects and adaptive immune response to daratumumab in multiple myeloma. *Blood* in press.
 9. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, et al. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;373:1207-19.
 10. Lonial S, Usmani S, Singha UK, et al. Phase II study of daratumumab (DARA) monotherapy in patients with = 3 lines of prior therapy or double refractory multiple myeloma (MM): 54767414MMY2002 (Sirius). *J Clin Oncol* 2015;33(suppl):LBA8512.
 11. Plesner T, Arkenau T, Gimsing P, et al. Daratumumab in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: Updated results of a phase 1/2 study (GEN503). *Blood* in press.
 12. Chari A, Lonial S, Suvannasankha A, et al. Open-label, multicenter, phase 1b study of daratumumab in combination with pomalidomide and dexamethasone in patients with at least 2 lines of prior therapy and relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* in press.
 13. Moreau P, Mateos MV, Blad J, et al. An open-label, multicenter, phase 1b study of daratumumab in combination with backbone regimens in patients with multiple myeloma. *Blood* 2014;124:176.
 14. Van de Donk NW, Moreau P, Plesner T, et al. Clinical efficacy and management of monoclonal antibodies targeting CD38 and SLAMF7 in multiple myeloma. *Blood* 2016;127:681-95.
 15. Matas-Céspedes A, Vidal Crespo A, Rodríguez V, et al. Daratumumab, a novel human anti-CD38 monoclonal antibody shows anti-tumor activity in mouse models of MCL, FL and CLL. *Blood* 2013;122:378.
 16. Axel A, McCudden CR, Xie H, et al. Development of clinical assay to mitigate daratumumab, an IgG1? monoclonal antibody, interference with serum immunofixation (IFE) and clinical assessment of M-protein response in multiple myeloma. *Cancer Res* 2014;74(19 suppl);2563.
 17. Van de Donk NW, Otten HG, El Haddad O, et al. Interference of daratumumab in monitoring multiple myeloma patients using serum immunofixation electrophoresis can be abrogated using the daratumumab IFE reflex assay (DIRA). *Clin Chem Lab Med* 2016;54:1105-9.
 18. Chapuy CI, Nicholson RT, Agud MD, et al. Resolving the daratumumab interference with blood compatibility testing. *Transfusion* 2015;55:1545-54.
 19. 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;55:1555-62.
- Ontvangen 1 februari 2016, geaccepteerd 15 maart 2016.*