

Middelen

Daratumumab

Indicatie

Contra-indicatie: onvoldoende beenmergreserve, definitie: trombo's <30 of neutro's <1,0.

Kuurschema

Éénmaal per 4 weken.

Betreft in principe poliklinische behandeling tot progressie of intolerantie.

Patiënten met FEV<75% worden op indicatie van de behandelend arts 2 dagen opgenomen voor observatie na een toediening. Indien ze worden opgenomen, moet FEV1 bepaald worden voor ontslag. Indien ze niet opgenomen worden moet er binnen 48 uur na alle toedieningen telefonisch contact zijn om eventuele problemen te monitoren.

Medicatie	Toedienings-wijze	Dosis	Dag
daratumumab	I.v.	16 mg/kg	Cyclus 1 en 2: dag 1, 8, 15, 22 Cyclus 3-6: dag 1, 15 Cyclus 7+: dag 1

Tijdens behandeling zoveel mogelijk het geplande doseringsschema aanhouden. Afwijkingen van 3 dagen van de geplande dag is toegestaan, mits het minimale interval tussen 2 toedieningen daratumumab minimaal 5 dagen is.

Premedicatie :	Dosering	Toedienings-wijze
Dexamethason	20 mg	I.v.
Paracetamol	1000 mg	P.o.
Clemastine	2 mg	I.v.
Montelukast*	10 mg	P.o.

* Bij eerste infuus cyclus 1 dag 1 wordt montelukast 10 mg oraal gegeven. Op indicatie (bij voorafgaande infusie reactie) montelukast 10 mg oraal aan premedicatie toevoegen bij volgende infusies.

Postmedicatie#:	Dosering	Toedienings-wijze
Dexamethason indien leeftijd <75 jaar	20 mg	P.o.

Voor patiënten met een hoger risico op ademhalingsproblemen (FEV1 <75%), de volgende postmedicatie overwegen:

- Antihistamine (difenhydramine of equivalent) op de eerste en tweede dag na elke daratumumab infusie
- Kortwerkende β_2 adrenerge receptor agonist zoals salbutamol
- Medicatie longziekte (bijv. inhalatiecorticosteroiden \pm langwerkende β_2 adrenerge receptoragonisten bij astma, langwerkende bronchodilatoren zoals tiotropium of salmeterol \pm inhalatiecorticosteroiden bij COPD).

Indien er bij een risicopatiënt geen ernstige infusie-gerelateerde reacties optreden kan de postmedicatie na 4 toedieningen worden gestopt.

Lever- en nierfunctie

Nierfunctiestoornis: geen aanpassing nodig.

Leverfunctiestoornis: geen aanpassing nodig bij milde stoornis (bilirubine tot 1 - 1,5 maal verhoogd), bij meer dan milde stoornis geen gegevens bekend.

Aanbevelingen bij overgevoelighedsreacties

Infusiereactie: daratumumab toediening direct onderbreken, ongeacht ernst van de reactie. Reactie volgens lokaal protocol behandelen. Bij herstarten infusie de toediensnelheid halveren. Indien dit probleemloos gaat kan besloten worden om de infusiesnelheid weer op te hogen.

Bij een **levensbedreigende infusie gerelateerde reactie** of anafylactische reactie dient daratumumab gestaakt te worden en wordt er geen daratumumab meer toegediend aan de patiënt. Agressieve symptomatische behandeling moet worden toegepast.

Infusiegerelateerde reacties graad 1 of graad 2

De toediening onderbreken. Wanneer de toestand van de patiënt weer stabiel is kan de infusie herstart worden, de toediensnelheid dan halveren. Indien dit goed wordt verdragen kan de toediensnelheid weer volgens schema opgehoogd worden.

Bij **≥ graad 2 larynxoedeem of ≥ graad 2 bronchospasme**, niet reagerend op systemische therapie binnen 6 uur na het ontstaan van de reactie, zal de patiënt geen behandeling meer krijgen met daratumumab.

Infusie gerelateerde reacties graad 3 of hoger:

Bij infusie gerelateerde bijwerkingen van graad 4 de infusie direct onderbreken. De patiënt stopt met daratumumab. Bij infusie gerelateerde graad 3 bijwerkingen de infusie onderbreken en patiënt observeren tijdens herstel. Als de reactie afzakt naar graad 1 kan de infusie herstart worden. De toediensnelheid dient dan gehalveerd te worden. Indien dit goed wordt verdragen kan de toediensnelheid weer volgens schema opgehoogd worden. Indien de reactie na het herstarten van de toediening opnieuw verergert naar graad 3, zelfde stappen herhalen of definitief behandeling met daratumumab stoppen. Indien de reactie voor een derde keer verergert naar graad 3 stopt de patiënt definitief met de daratumumab.

Dosismodificatie schema

Voor iedere daratumumabinfusie wordt een bloedbeeld bepaald.

Criteria waaraan voldaan moet worden om in aanmerking te komen voor een nieuwe daratumumab infusie (een cyclus kan meerdere infusies betreffen):

- Trombo's $\geq 25 \times 10^9/L$ (transfusie is toegestaan)
- ANC $\geq 0,5 \times 10^9/L$ (ondersteuning met groeifactor wordt aanbevolen als ANC $< 1,0 \times 10^9/L$)
- Afwezigheid van graad 3 of hoger niet-hematologische toxiciteit met de volgende uitzonderingen:
 - o Graad 3 misselijkheid of Graad 3 braken wat reageert op anti-emetische behandeling
 - o Graad 3 diarree die reageert op behandeling
 - o Graad 3 vermoeidheid of asthenie die < 7 dagen aanhoudt na de laatste toediening van Daratumumab

Als niet aan deze criteria wordt voldaan, wordt de behandeling uitgesteld totdat de toxiciteit hersteld is (afgenomen tot \leq graad 2). De volgende cyclus mag maximaal 28 dagen uitgesteld worden. Elke bijwerking die mogelijk gerelateerd is aan daratumumab en die meer dan 28 dagen uitstel nodig heeft voor herstel leidt tot permanente discontinuering van daratumumab.

Indien een toediening meer uitstel nodig heeft dan aangegeven in tabel 1 wordt de toediening als een gemiste dosis beschouwd en wordt de toediening hervat op de dag van de eerstvolgende geplande toediening.

Hematologische toxiciteit

Zie boven.

Antibiotica

Co-trimoxazol 1 dd 480 mg

Anti-emetica

Anti-emetica schema

Daratumumab is niet emetogeen.

Te realiseren voor de eerste kuur

Voor de start van de behandeling:

- longfunctieonderzoek,
- de bloedbank op de hoogte brengen,
- uitgebreide bloedgroep en IAT bepalen; indien de 3 maanden voor de start van de studie een bloedtransfusie heeft plaatsgevonden dient een moleculaire bloedgroep bepaald te worden.

Verder:

Zie protocol MM_

Zie protocol "[te realiseren voor iedere eerste kuur chemotherapie in de hematologie](#)"

Lab. controles

Meetbare parameter zoals lichte ketens of M-proteïne. Wat de meetbare parameter is, dient in het therapieplan in SAP vermeld te worden door de behandelend arts.

Ook voor iedere kuur: Hb, L, tr, diff, kreatinine, Ca, albumine, ASAT, ALAT, g-GT, AF.

Evaluatie

Na iedere kuur.

Beschermende maatregelen t.a.v. excreta

Zie ook [Crashkaart oncolytica](#)

Extravasatie en/of morsen

Zie: [werkinstructie calamiteiten met cytostatica](#)

Aandachtspunten

Let op, tot 6 maanden na de laatste daratumumab

- wordt de **directe antiglobulinetest (DAT)** positief. Dit heeft overigens tot nu toe nog niet geleid tot klinisch significante hemolyse. Echter, de bloedgroep kan niet meer betrouwbaar bepaald worden.
- is de M-proteïne-bepaling niet volledig betrouwbaar meer.

Toxiciteit / belangrijkste bijwerkingen:

Daratumumab: overgevoeligheidsreactie, cytokine release syndroom, bronchospasmen, koorts, infectie, anemie, trombopenie, atriumfibrilleren, buikpijn, leverfunctiestoornissen, blozen, verwardheid, vermoeidheid.

Infusiereactie: hypo- of hypertensie, tachycardie, flauwvallen, blozen, pijn (borst, gewrichten en buik) en uitslag. De meeste reacties zijn bij de eerste infusie gezien. Veel reacties kunnen tussen de 3 en 4 uur na de start infuus ontstaan. Er zijn reacties beschreven bij patiënten die 1-2 dagen na toediening van daratumumab zijn ontstaan.

Cytokine release syndroom: koorts, koude rillingen, ademhalingsmoeilijkheden, hoofdpijn, misselijkheid, overgeven, huiduitslag, blozen, hypotensie en griepachtige verschijnselen.

Dexamethason: tijdelijke vorm van suikerziekte, algehele malaise, stemmingswisselingen, verhoging eetlust, natrium- en vochtretentie, hartfalen, hypertensie, kaliumverlies, spierzwakte en spieratrofie, osteoporose, petechiën, misselijkheid, maagulcus, dunne huid, vertraagde wondgenezing, hirsutisme, psychische reacties: stemmingswisselingen, euforie, slapeloosheid, angst, depressie, tumorlysis syndroom.

Toedieningssnelheid en oplossing:

Eerste toediening:

Daratumumab wordt voor de eerste toediening opgelost in 1000 ml NaCl 0,9%. De infusie start met een snelheid van

50 ml/uur. Indien er geen infusie gerelateerde reacties optreden kan de snelheid elke 60 minuten met stappen van 50 ml/uur opgehoogd worden in de eerste 3 uur, tot een maximale snelheid van 200 ml/uur.

Tweede toediening:

Als de eerste toediening van daratumumab goed werd verdragen (gedefinieerd als geen > graad 1 infusie gerelateerde reacties gedurende de eerste 3 uur), dan wordt de tweede infusie opgelost in 500 ml 0,9% NaCl. De tweede toediening van daratumumab start met een snelheid van 50 ml/uur en kan, mits goed verdragen, elke 60 minuten opgehoogd worden met stappen van 50 ml/uur, tot een maximum snelheid van 200 ml/uur. Als de vorige infusie niet goed werd verdragen, worden de instructies van de eerste infusie worden gebruikt.

Vervolgtoedieningen:

Als de eerste 2 toedieningen van daratumumab goed werden verdragen (gedefinieerd als geen > graad 1 infusie gerelateerde reacties tijdens een infusiesnelheid van \geq 100 ml/uur), dan wordt daratumumab opgelost in 500 ml NaCl 0,9% en kan worden gestart met een snelheid van 100 ml/uur. Indien dit goed verdragen wordt, kan de snelheid telkens opgehoogd worden met stappen van 50 ml/uur per 60-minuten, tot een maximum snelheid van 200 ml/uur. Als de vorige infusie niet goed werd verdragen, worden de instructies voor de tweede infusie gebruikt.

Bij ontslag

- Lab. aanvraag meegeven.
- Poli-afpraak bij internist
- Heropnamedatum.

Gerelateerde documenten

Protocollen / Werkinstructies

- [Calamiteiten met cytostatica](#)
- [Anti-emetica schema](#)

Formulieren

- [Infuusschema](#)
- [Crashkaart oncolytica](#)

Bijwerkingen

- Specifieke bijwerkingen via [SIB op maat](#)
- Specifieke bijwerkingen via [Farmacotherapeutisch kompas](#)

Literatuur

Daratumumab product information, versie 26 mei 2016

Lonial et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet. 2016 Apr 9;387(10027):1551-60.