



PERİFERİK KÖK HÜCRE MOBİLİZASYONU

Prof. Dr. Fevzi ALTUNTAŞ

“World Apheresis Association” Başkanı

“Transfusion and Apheresis Science” Dergisi Editörü

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi



Yapılırken HEYECAN duyulmayan işler başarılmaz.





İÇERİK



- Mobilizasyon Tanımı ve Fizyolojisi
- Mobilizasyon Başarısızlığı ve Risk Faktörleri
- Kurtarma Stratejileri
 - Plerixafor ve Diğer seçenekler
- Son Söz

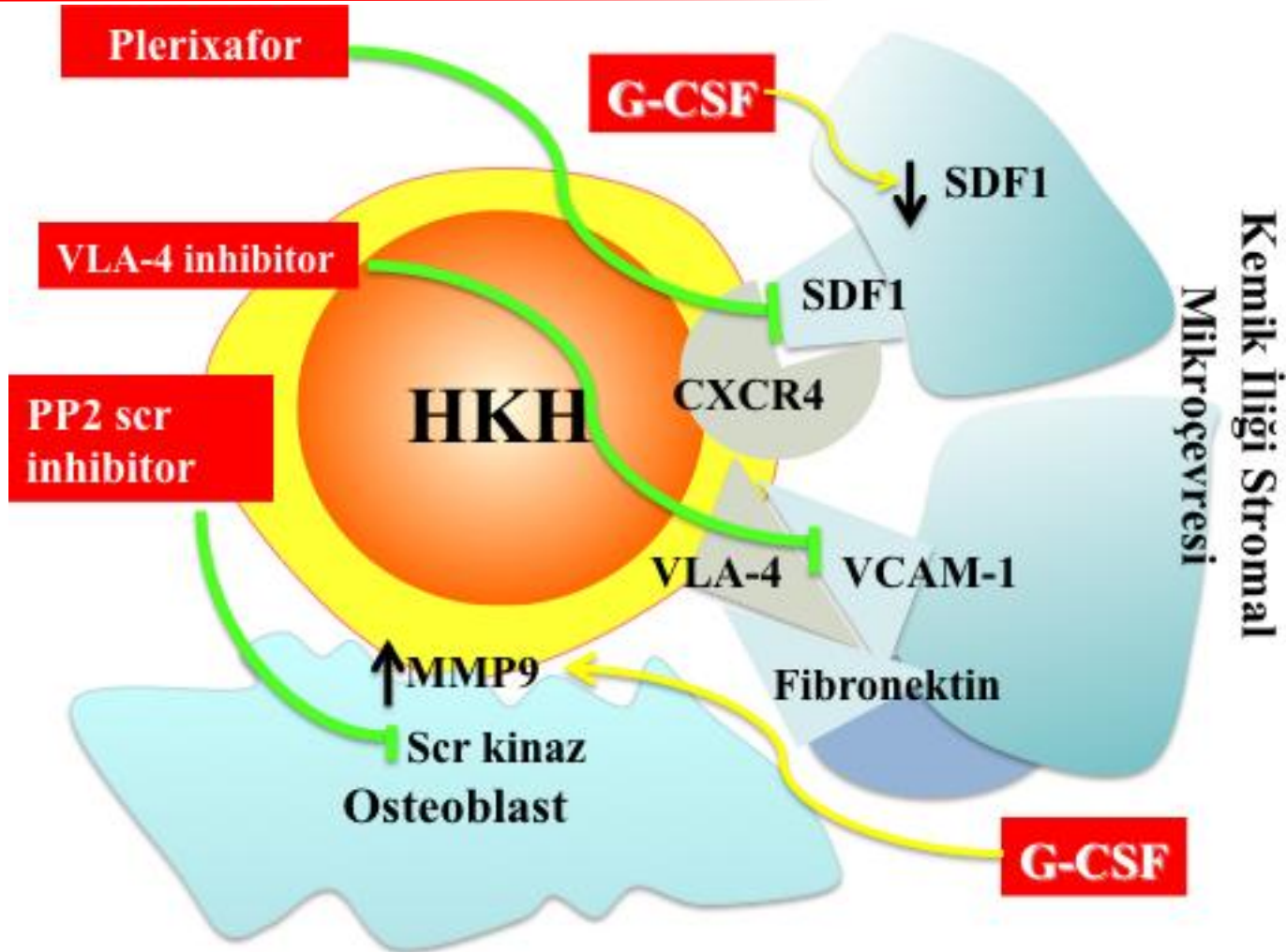


Periferik Kök Hücre MOBİLİZASYON NEDİR?



- Tanım:
 - Mobilizasyon= Kİ'den PK'a kök hücre geçişi sağlamak
 - Mobilizasyon rejimi= PK kök hücre içeriğini artırmak için kullanılan ajan
 - Çünkü
 - PK kök hücre içeriği Kİ'dekinden 10-100 kez daha az:
 - Kİ = hücrelerin %1-4' i CD34 eksprese eder
 - PK = hücrelerin %0.03-% 0.1 CD34 eksprese eder

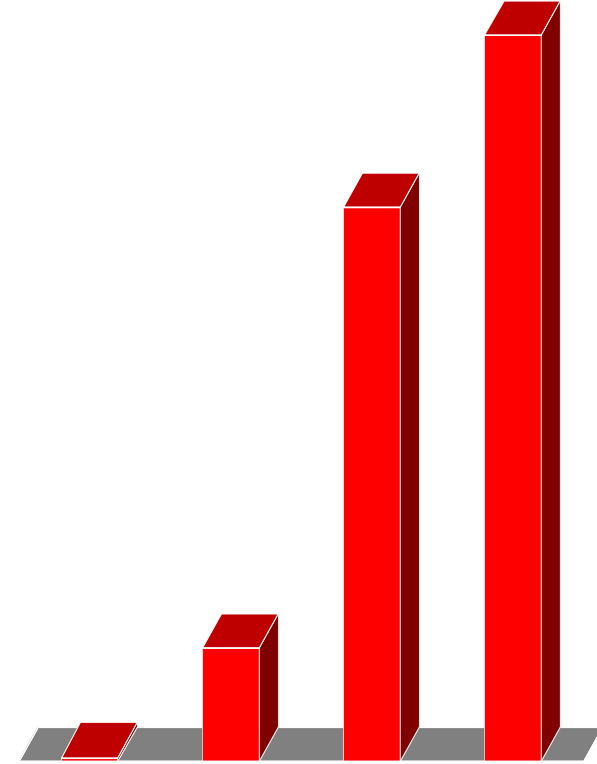
Güncel Ajanlar Nasıl Etki Eder?



- **İdeal bir mobilizasyon rejimi özellikleri:**
 - Yeterli sayıda kök hücre mobilize edip toplama yeteneği artırmalı
 - Hızlı ve süregen engraftmana neden olmalı
 - Koleksiyon günü tahmin edilebilmeli
 - En az sayıda aferez işlemi gerektirmeli
 - Başarıklık oranı düşük olmalı
 - Toksisite profili düşük olmalı
 - Maliyet etkin olmalı
 - Tümör kontaminasyonu düşük olmalı

Yaygın Mobilizasyon Rejimleri

- Hematopoietik büyüme faktörleri
 - FDA & EMA tarafından onaylı
 - G-CSF, GM-CSF, Plerixafor (G-CSF ile birlikte)
 - Diğer sitokinler
 - Pegfilgrastim, eritropoietin, stem cell factor (SCF)
- Kemoterapi+ büyüme faktörleri
 - Siklofosfamid, sitarabin, etoposid, etc
 - Hastalık-spesifik rejimler: ICE, IVE, VIGEPP





KT Rejimleri ve Plerixafor: üründeki çekirdekli hücre sayısı üzerine etkileri



Mobilization regime and donor/patient group	Number of procedures	Donor/patient WBC $\times 10^9/l$ on day of apheresis	Absolute TNC count in PBSC product $\times 10^9$
Chemotherapy plus G-CSF: autologous	444	13.6 \pm 11	17.2 \pm 10
Chemotherapy plus G-CSF plus plerixafor: autologous	21	19.1 \pm 10	18.8 \pm 10
G-CSF only plus plerixafor: autologous	34	43.9 \pm 19	31.5 \pm 11
G-CSF only (without plerixafor): allogeneic	408	42.4 \pm 11	45.6 \pm 18

Douglas KW. UK consensus statement on the use of plerixafor to facilitate autologous Peripheral Blood Stem Cell collection to support high-dose chemoradiotherapy for patients with malignancy. J Clin Apher. 2017 Jun 20.



Periferik Kök Hücre Aferezi

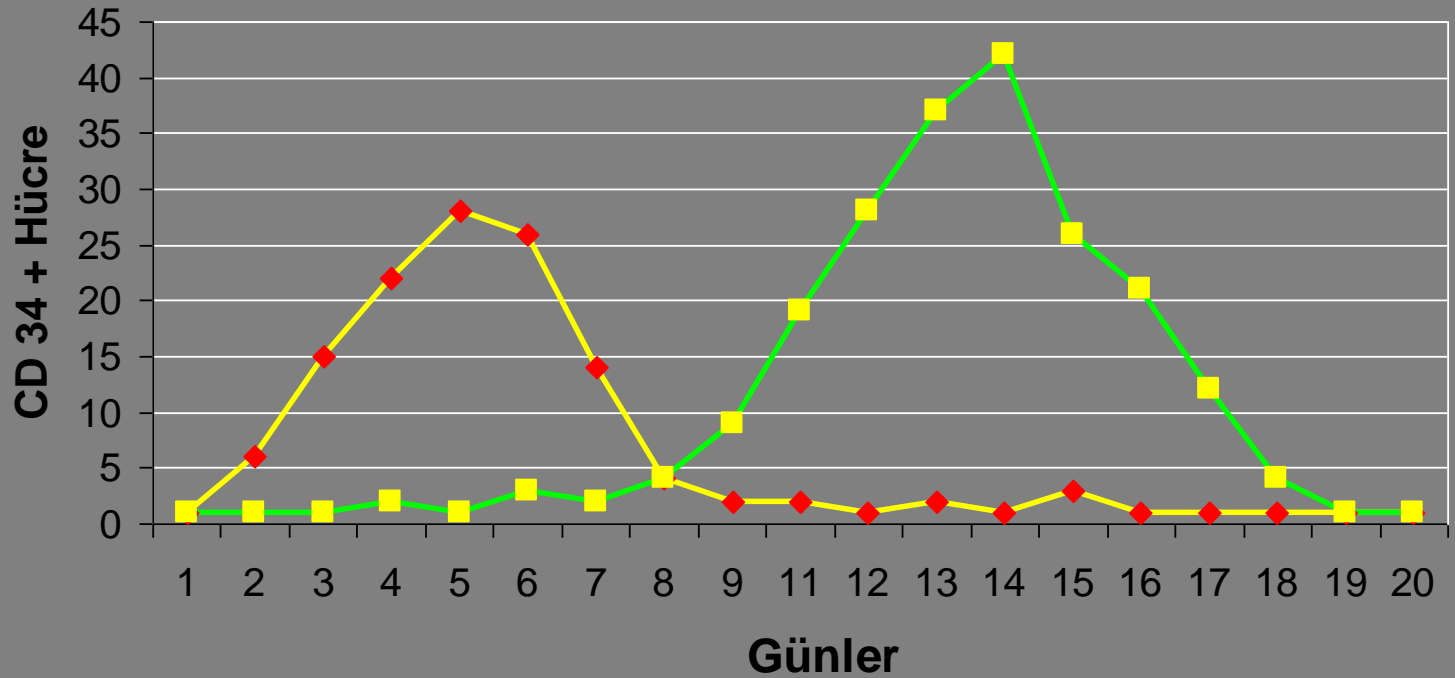
Ne GÜN Başlayım?



Chemotherapy regime	Recommended weekday to start chemo	Anticipated first apheresis day	Anticipated weekday for first apheresis
CHOP	Friday	10	Monday
Cyclo 1.5 or 2 g/m ²	Monday	8-9	Tuesday or Wednesday
Cyclo 3 or 4 g/m ²	Friday	10-11	Monday or Tuesday
Cytarabine 4-6 g/m ² (Nordic protocol for mantle cell lymphoma)	Thursday	12-14	Tuesday to Thursday
DHAP	Wednesday	13	Tuesday
ESHAP	Wednesday	13	Tuesday
IVE	Wednesday	13	Tuesday
GDP	Tuesday or Wednesday	13	Monday or Tuesday
MATRIX	Tuesday	13	Monday
Etoposide 2.4 g/m ²	Tuesday or Wednesday	14	Tuesday or Wednesday
IVAC	Tuesday or Wednesday	14	Tuesday or Wednesday
TIP	Friday	11	Tuesday
VIDE	Tuesday	13-14	Monday or Tuesday

Douglas KW. UK consensus statement on the use of plerixafor to facilitate autologous Peripheral Blood Stem Cell collection to support high-dose chemoradiotherapy for patients with malignancy. J Clin Apher. 2017 Jun 20.

G-CSF ve KT+G-CSF takiben periferel CD 34+ kök hücre değişimi



Eşik PK CD34+hücre düzeyi Nedir?

PK CD34+ hücre/ μ L ve CD34+ hücre/kg toplanması arasında pozitif ilişki var

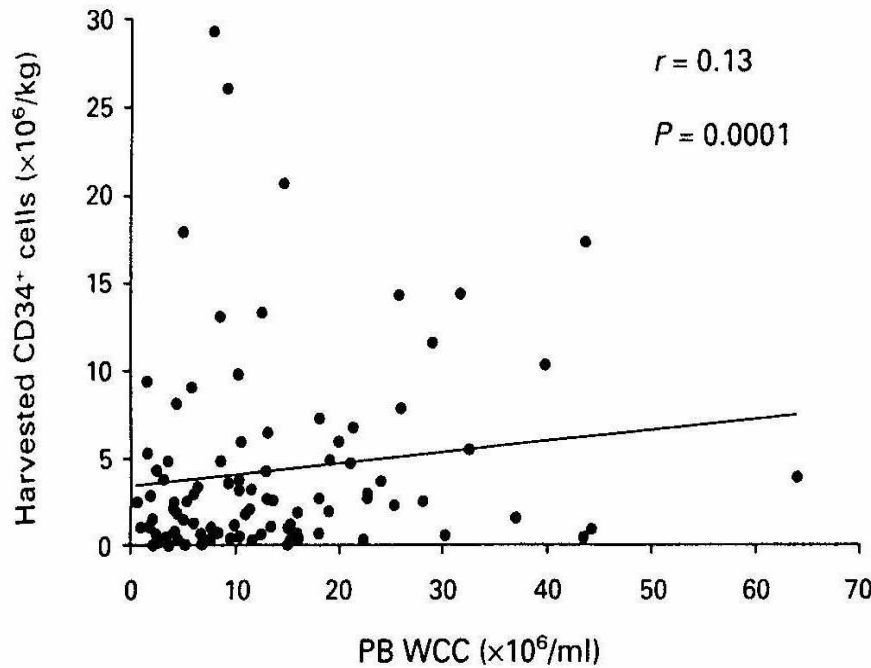


Figure 1 Preceding day peripheral blood WCC vs CD34 content of harvest.

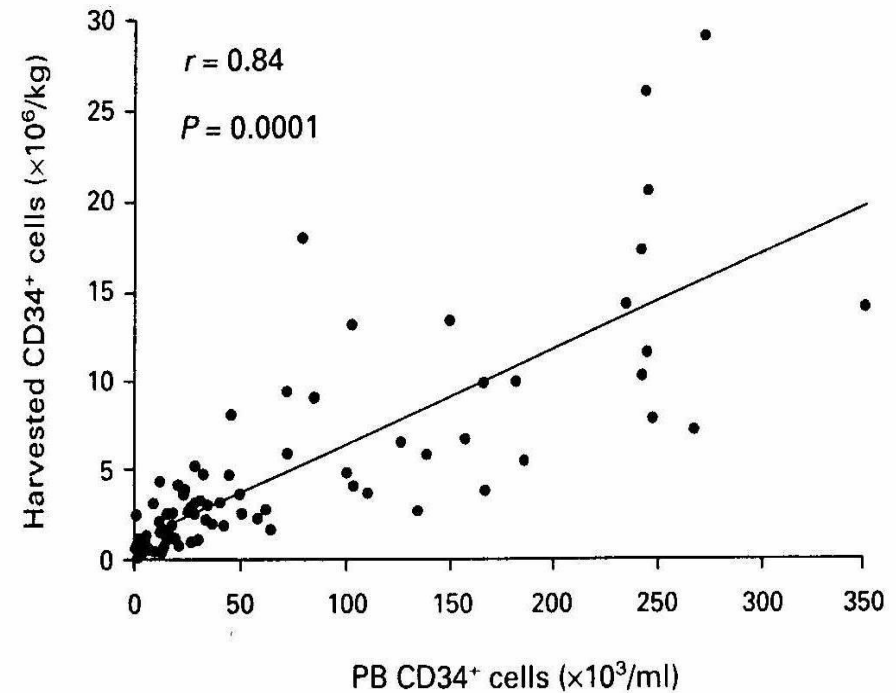


Figure 2 Preceding day peripheral blood CD34 count vs CD34 content of harvest.

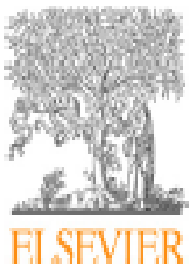


Eşik PK CD34+hücre düzeyi Nedir?

PK CD34+ hücre/ μ L ve CD34+ hücre/kg toplanması arasında pozitif ilişki var

PK CD34+ sayısı	İşlem sayısı	Median PK CD34+sayısı / μ L (aralık)	Median toplanan CD34+ dozu $\times 10^6$ / kg (aralık)	<1 $\times 10^6$ /kg ürün toplanan işlem sayısı (%)
PK CD34+ sayısı <10/ μ L	37	7.6 (5-9.9)	0.73 (0.1-2.2)	30 (81%)
PK CD34+ sayısı ≥ 10 <15/ μ L	39	12.5 (10-14.8)	0.96 (0.24-4.3)	20 (51%)
PK CD34+ sayısı ≥ 15 <20/ μ L	37	17.3 (15.2-19.8)	1.3 (0.64-6.63)	9 (24%)

Douglas KW. UK consensus statement on the use of plerixafor to facilitate autologous Peripheral Blood Stem Cell collection to support high-dose chemoradiotherapy for patients with malignancy. J Clin Apher. 2017 Jun 20.



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Transfusion and Apheresis Science

journal homepage: www.elsevier.com/locate/transci



A feasible shortcut for the mobilization outcome: Steady state CD34 positive hematopoietic stem cells

Meltem Kurt Yüksel^{a,*}, Emre Tekgündüz^a, Çigdem Sönmez^a, Pervin Topcuoglu^b, Arzu Yurtcu^a, İtir Demiriz^a, Ayşegül Tetik^a, Ömür Kayıkçı^a, Murat Cınarsoy^a, Fevzi Altuntaş^a

^a Ankara Oncology Research and Education Hospital, Hematology and Stem Cell Transplantation Unit, Ankara, Turkey

^b Ankara University School of Medicine, Hematology and Stem Cell Transplantation Unit, Ankara, Turkey

ARTICLE INFO

Keywords:

Steady state CD34

Stem cell

Mobilization

Multiple myeloma

Lymphoma

ABSTRACT

Predicting success of hematopoietic cell mobilization is an important issue for transplant physicians. We examined the steady state peripheral blood CD34⁺ cell count to predict ability to mobilize adequate hematopoietic progenitor cells in 63 myeloma and lymphoma patients. The median steady state CD34⁺ cell number was 1.56/ μ L (0.03–5.76). Although counting steady state CD34⁺ is definitely cost effective to predict the successful mobilization, we could not find a threshold steady state CD34 count of any value predicting successful mobilization.

Eşik PK CD34+hücre düzeyi $>20/\mu\text{L}$

PK CD34⁺ hücre sayısı
 $\geq 20/\mu\text{L}$



Toplamaya hemen başla

PK CD34⁺ hücre sayısı=
10-20/ μL



**Lökafereze bir gün sonra
başlanabilir**

PK CD34⁺ hücre sayısı
 $< 5/\mu\text{L}$



**Mobilizasyon başarısızlığı?
Alternatif yöntem araştır**

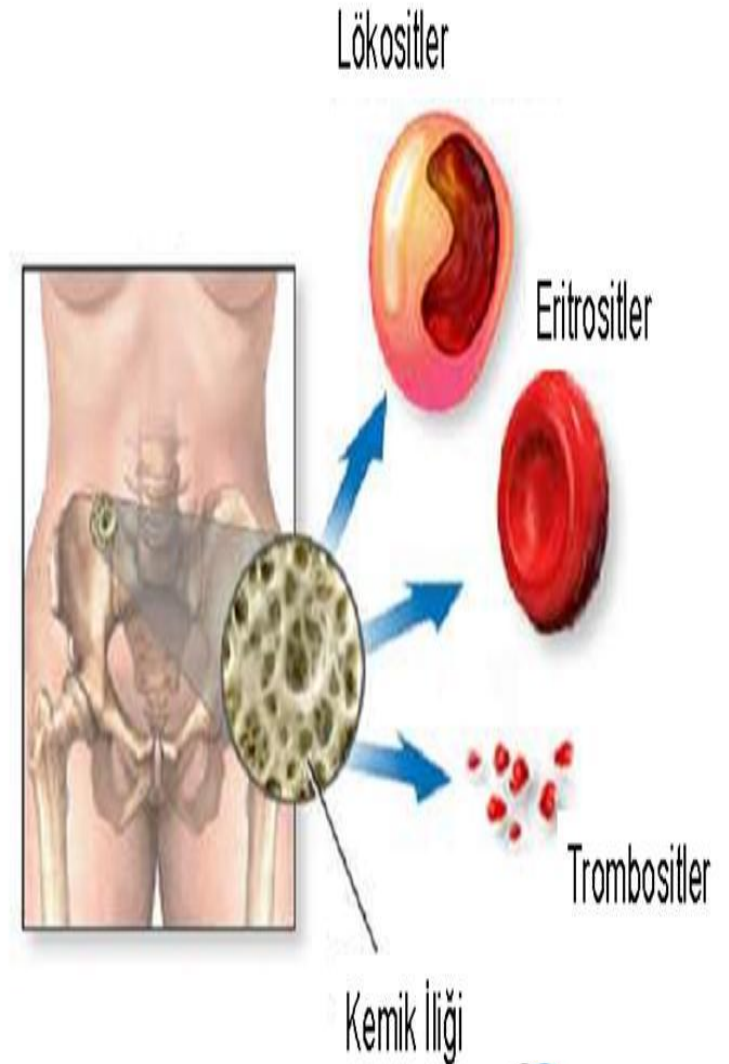
Siena S. Flow cytometry for clinical estimation of circulating hematopoietic progenitors for autologous transplantation in cancer patients. Blood 1991;77: 400-9.
Haas R. Patient characteristics associated with successful mobilizing and autografting of PBPC in malignant lymphoma. Blood 1994;83:3787-94.
Passos-Coelho JL. Predictive factors for PBPC collections using a single large-volume leukapheresis after Cy and GM-CSF mobilization. J Clin Oncol 1995;13:705-14
Demirer T. Monitoring of PB CD34⁺ cell counts on the first day of apheresis is highly predictive for efficient CD34⁺ cell yield. Therapeutic Apheresis 2002;6: 384-89

MOBİLİZASYON BAŞARISIZLIĞI

CD34 Dozu Ne olmalı?

- Otolog KHN
 - > 2×10^6 CD34+ hücre/kg
- Allojeneik KHN
 - > 5×10^6 CD34+ hücre/kg

Hematopoiesis ve Yapılanma



Kötü/Başarısız Mobilizasyon NEDİR?

Tanım:

• $<2 \times 10^6$ CD34+ hücre/kg toplanması-3
günde (tek nakil yapılacaksa)

– PK CD34+ hücre $<10/uL$

• $<4 \times 10^6$ CD34+ hücre/kg toplanması-3
günde- iki nakil yapılacaksa

– PK CD34+ hücre $<20/uL$

- Gotteris R, et al. Bone Marrow Transplant. 2005;36(10):847-853.
- Micallef IN, et al. Hematol J. 2000;1(6):367-373.
- L. Bik To, et al. How I treat patients who mobilize hematopoietic stem cells poorly. Blood 2011; 118(17): 4530-4540

Geleneksel Rejimler

Mobilizasyon başarısızlığı oranları

Çalışma	Ülke	n	Hastalık	Mobilizasyon regimi	Başarısızlık oranı*
Pusic <i>et al.</i>	US	384	MM	G-CSF	6%
Gabriel <i>et al.</i>	UK	151	MM, relaps lenfoma	G-CSF+CT	19%
Hill <i>et al.</i>	UK	168	MM, NHL, HL	G-CSF + 1.5-3.0 g Cy	23%
Lefrère <i>et al.</i>	France	51	MM	G-CSF + Cy	4%
		31	MM	G-CSF + VAD	10%
Bashey <i>et al.</i>	US	76	MM	G-CSF + 1.5 g Cy	3%

Geleneksel Rejimler

Mobilizasyon başarısızlığı oranları

Çalışma	Ülke	n	Hastalık	Mobilizasyon rejimi	Başarısızlık oranı*
Stiff <i>et al.</i>	US	48	NHL, HL	SCF + G-CSF	30%
		54	NHL, HL	G-CSF	46%
Pusic <i>et al.</i>	US	467	NHL	G-CSF	27%
Flomenberg <i>et al.</i>	US	15	NHL	G-CSF	53%
Hosing <i>et al.</i>	US	149	NHL, HL	G-CSF G-CSF+ chemotherapy	20%
Russell <i>et al.</i>	EU + Australia	29	NHL	ICE + pegfilgrastim (6mg)	31%
		29	NHL	ICE + pegfilgrastim (12mg)	41%
		32	NHL	ICE + filgrastim (5 mcg/kg/day)	28%
Watts <i>et al.</i>	UK	78	NHL, HL	ESHAP	15%
		78	NHL, HL	1.5 g Cy	29%
Pavone <i>et al.</i>	Italy	38	NHL	DHAP	15%
		34	NHL	5 g Cy	11%
Bashey <i>et al.</i>	US	94	NHL	1.5 g Cy	18%

Kötü PKKH toplanmasını tahmin ettiren tanımlanmış faktörler

Yaş (yaşlı hasta)^{1,2}

Hastalık (ileri evre)¹⁻³

Daha önceki kemoterapi

- Daha önce fazla sayıda KT siklusu ¹⁻⁴
- KT tipi (fludarabine, lenalidomide veya melfalan)¹⁻⁵

Daha önceki RT^{1,2}

aferez öncesi düşük PK CD34⁺ hücre sayısı ^{3,4,7}

Mobilizasyon öncesi düşük platelet sayısı ^{8,9}

Aferez öncesi PK CD34⁺ hücre sayısı en önemli prediktör ^{1,3,4,7}

1. Olivieri et al. Bone Marrow Transplant 2012;47:342-51.

2. Perseghin et al. Transfus Apher Sci 2009;41:33-7.

3. Sancho et al. Cytotherapy 2012;14:823-9.

4. Wuchter et al. Biol Blood Marrow Transplant 2010;16:490-9.

5. Kumar et al. Leukemia 2007;21:2035-42.

6. Sinha et al. Leukemia 2012; 26:1119-2.

7. Sinha et al. Bone Marrow Transplant 2011;46:943-9.

8. Duarte et al. Bone Marrow Transplant 2011;46(Suppl 1):abst. O377.

9. Nakasone et al. Am J Hematol 2009;84:809-14.

PK CD34+ hücre/ μ L ve CD34+ hücre/kg toplanması arasında pozitif ilişki var

PK CD34+ sayısı	İşlem sayısı	Median PK CD34+ sayısı / μ L (aralık)	Median toplanan CD34+ dozu $\times 10^6$ / kg (aralık)	<1 $\times 10^6$ /kg ürün toplanan işlem sayısı (%)
PK CD34+ sayısı <10/ μ L	37	7.6 (5-9.9)	0.73 (0.1-2.2)	30 (81%)
PK CD34+ sayısı ≥ 10 <15/ μ L	39	12.5 (10-14.8)	0.96 (0.24-4.3)	20 (51%)
PK CD34+ sayısı ≥ 15 <20/ μ L	37	17.3 (15.2-19.8)	1.3 (0.64-6.63)	9 (24%)

%38

Douglas KW. UK consensus statement on the use of plerixafor to facilitate autologous Peripheral Blood Stem Cell collection to support high-dose chemoradiotherapy for patients with malignancy. J Clin Apher. 2017 Jun 20.

PK CD34+/ μ L	Başarısızlık
<10	%81
10-15	%51
15-20	%24
10-20	%38

Douglas KW. UK consensus statement on the use of plerixafor to facilitate autologous Peripheral Blood Stem Cell collection to support high-dose chemoradiotherapy for patients with malignancy. J Clin Apher. 2017 Jun 20.



Mobilizasyon başarısını etkileyen faktörler nelerdir?



- Yaş: >60 yaş
- Cinsiyet: Kadın
- Mobilizasyon ajanının cinsi ve dozu
- Primer hastalık: Lenfoma hastaları (%35)
- Önceki KemoTerapiler:
 - Alkilleyici ajanlar
 - Pürin analoglarına maruziyet
 - Mobilizasyondan 2 ay önce fludarabin tedavisi
 - Daha önce aldığı KT kürlerinin sayısı
 - Artıkça risk artmakta (her KT siklusunda ortalama 0.2×10^6 CD34+ hücre/kg kaybedilir)
- Kemik iliği alanlarına RT alması
- Kemik İliği Tutulumu
- Trombositopeni (düşük ürün belirteci)
- Mobilizasyon öncesi PK CD34+ hücre sayısı düşüklüğü
- Kemo-mobilizasyon sonrası nötrofil recovery' de geçikme



ELSEVIER

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Transfusion and Apheresis Science

journal homepage: www.elsevier.com/locate/transci



Predicting the successful peripheral blood stem cell harvest

İtir Şirinoğlu Demiriz*, Sinem Civriz Bozdağ, Emre Tekgündü, Samir A. El-Hamze Durgun, Şerife Koçubaba, Fevzi Altuntaş

Ankara Oncology Education and Research Hospital, Hematology and Stem Cell Transplantation, Ankara, Turkey

ARTICLE INFO

Article history:

Available online xxxxx

Multivariate analiz = Trombositopeni

... factors affecting the mobilization success include age, prior chemotherapy lines, exposure to myelotoxic agents, extended field radiotherapy and bone marrow infiltration with the primary disease. The purpose of this study was to retrospectively analyze the influence of the predictive factors for a successful peripheral stem cell mobilization. We enrolled a total of 145 patients into the study (non-Hodgkin lymphoma (n: 40), Hodgkin lymphoma (n: 36), myeloma (n: 64), solid tumors (n:5)) who received autologous stem cell transplantation between 2009 and 2012. In multivariate analysis only platelet count was found to be related with mobilization outcome ($p < 0.05$). Knowing predictive factors for successful mobilization may be useful to define the best timing for mobilization and the most appropriate mobilizing agents for proper patient population.



Comparison of the Fenwal Amicus and Fresenius Com.Tec cell separators for autologous peripheral blood progenitor cell collection



Fevzi Altuntas^{a,*}, Ismail Kocyigit^a, Ahmet Ozturk^b, Leylagul Kaynar^a
Ismail Sarı^c, Mehmet Oztekin^a, Musa Solmaz^a, Bulent Eser^a
Mustafa Cetin^a, Ali Unal^a

^a Erciyes Medical School, Department of Hematology and Apheresis Unit, Kayseri

^b Erciyes Medical School, Department of Biostatistics, Kayseri

^c Pamukkale Medical School, Department of Hematology and Apheresis Unit, Denizli

Received 1 September 2006; received in revised form 4 October 2006; accepted 10 October 2006

Abstract

Peripheral blood progenitor cells (PBPCs) are commonly used as a stem cell source for autologous transplantation. This study was undertaken to evaluate the two instruments with respect to separation results and content of the harvest. Forty autologous PBPC collections for hematological malignancies were performed with either the Amicus or the COM.TEC cell separator. The total product volume was lower with the Amicus compared to the COM.TEC (125 mL vs. 300 mL; $p = 0.001$). There was no statistically significant difference in the median number of CD34+ cell/kg in products on the Amicus and the COM.TEC (3.0×10^6 vs. 4.1×10^6 ; $p = 0.129$). There was a statistically higher mean volume of platelet (PLT) contamination in collections on the Amicus compared to the COM.TEC (1040 ± 241 mL vs. 868 ± 176 mL; $p = 0.001$). There was a statistical difference in platelet (PLT) contamination of the products between the Amicus and the COM.TEC (1.1×10^{11} vs. 1.1×10^{11} ; $p < 0.001$). The median % decrease in PB PLT count was statistically higher in the COM.TEC compared to the Amicus instruments (18.5% vs. 9.5%; $p = 0.028$). In conclusion, both instruments collected PBPCs efficiently. However, Amicus has the advantage of lower PLT contamination in the product, and less decrease in PB platelet count with lower product volume in autologous setting.

© 2007 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Aferez cihazı önemli

Suboptimal Mobilizasyonun sonuçları?

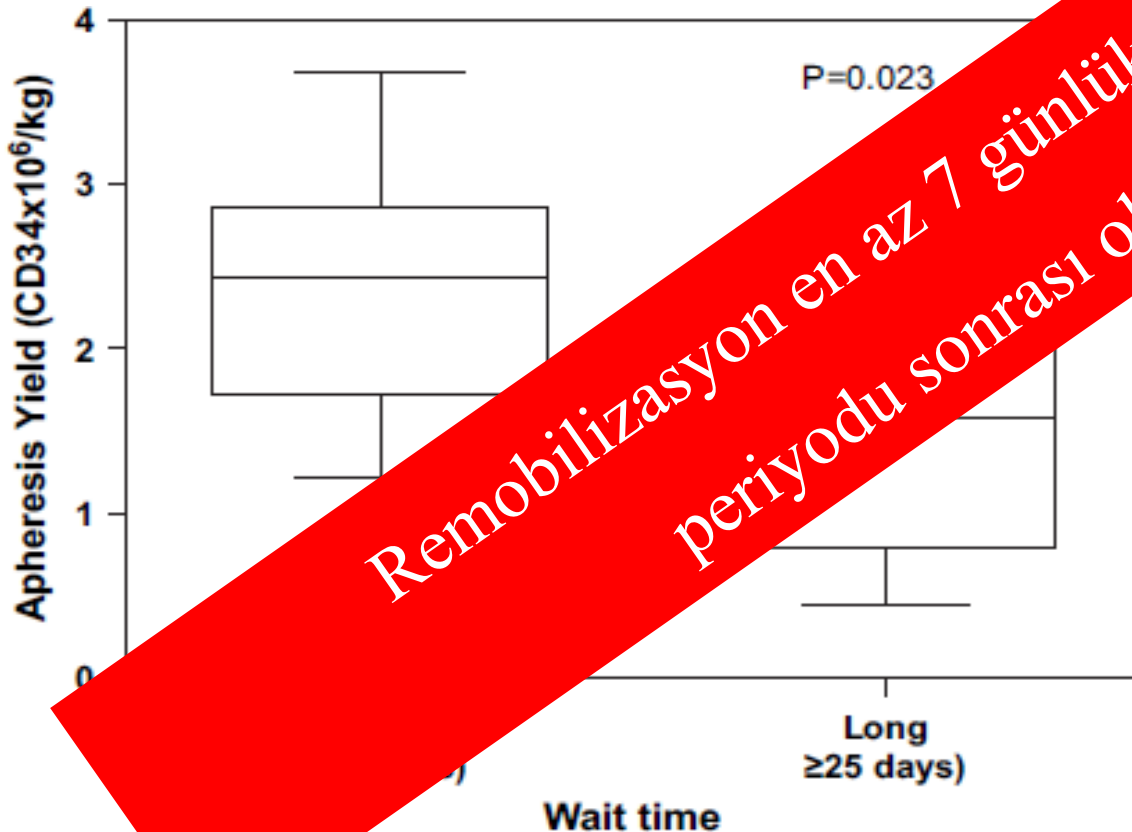
- Yeterli sayıda CD34+ hücre mobilize edememe :
 - Aferez işlemi gün sayısını artırır
 - Diğer bir mobilizasyon veya Kİ harvest teşebbüsünü doğurur
 - Olası küratif bir tedavi engellenir
 - Hastaya ilave ekonomik yük
- Suboptimal aferez ürünü
 - Engraftman geçikmesi/başarısızlığına yol açar¹
 - Transfüzyon ihtiyacını artırır²

1. Haas R, et al. *Blood* 1994;

2. Schiller G, et al. *Blood* 1995

Remobilizasyonu NE ZAMAN yapılmalı?

- 1834 hasta, geriye dönük
- % 86 vakada ilk mobilizasyonda yeterli ürün
- Tekrar mobilizasyon rejimi kısa sürede yapılmalı (≤ 10 gün)



Remobilizasyon en az 7 günlük istirahat periyodu sonrası olmalı

MOBİLİZASYON

KURTARMA STRATEJİLERİ



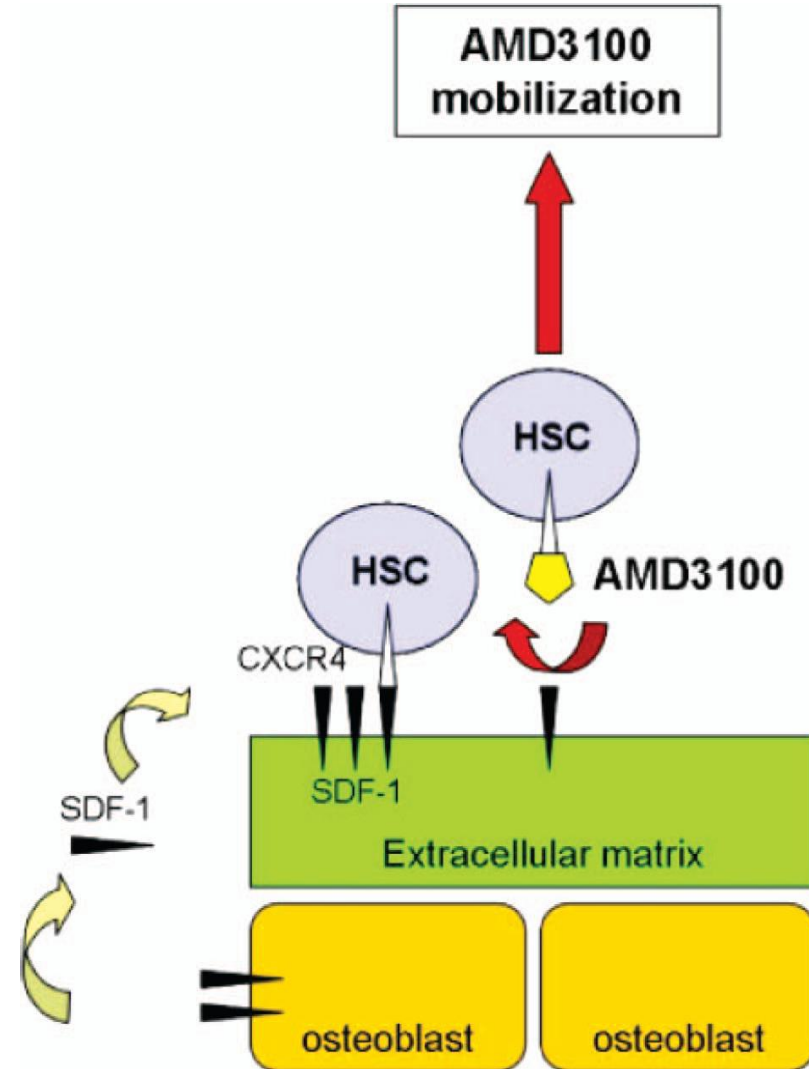
Mobilizasyon Kurtarma Stratejileri



- Plerixafor (SDF-1 alfa inhibitör)
 - G-CSF+ Plerixafor
 - Kemoterapi + G-CSF + Plerixafor
- Yüksek doz sitokin
 - Yüksek doz G-CSF
 - Kombine sitokin (G-CSF+GM-CSF)
 - G-CSF+SCF, IL-3
- Kemomobilizasyon
 - Kemoterapi + G-CSF
- Yüksek hacim aferez
- Deneysel: EPO, GH, PTH, TPO, SB251353, CTCE-0021
- KI harvest
- Tercihan öğleden sonra ürün toplanması

Plerixafor (Mozobil™)

- CXCR4 ve ligandı SDF-1 ile etkileşimi KI' nde HKH'lerin adezyon ve diferansiyasyonu sağlar.
- SDF-1/CXCR4 etkileşiminin bozulması HKH'lerin dolaşıma salınmasını sağlar.
- Reversibl CXCR4 inhibitorü
- Farklı etki mekanizmaları aracılığıyla G-CSF ile sinerjist etkili
- Tek SQ doz plerixafor 160–240 µg/kg: 6-10- kat CD34⁺ hücre sayısını artırır



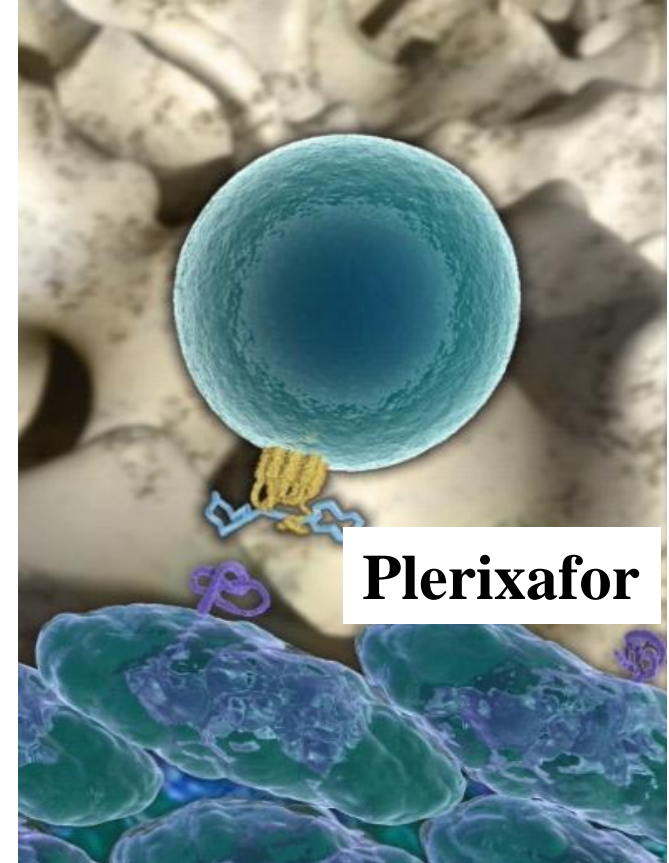
1. Mozobil® [Summary of Product Characteristics]. Naarden, The Netherlands: Genzyme Europe BV; 2009.
2. Pusic I, DiPersio JF. The use of growth factors in hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Pharm Des.* 2008;14:1950-1961.
3. De Clercq E. The bicyclam AMD3100 story. *Nat Rev Drug Discov.* 2003;2:581-7.

Plerixafor: Etki mekanizması



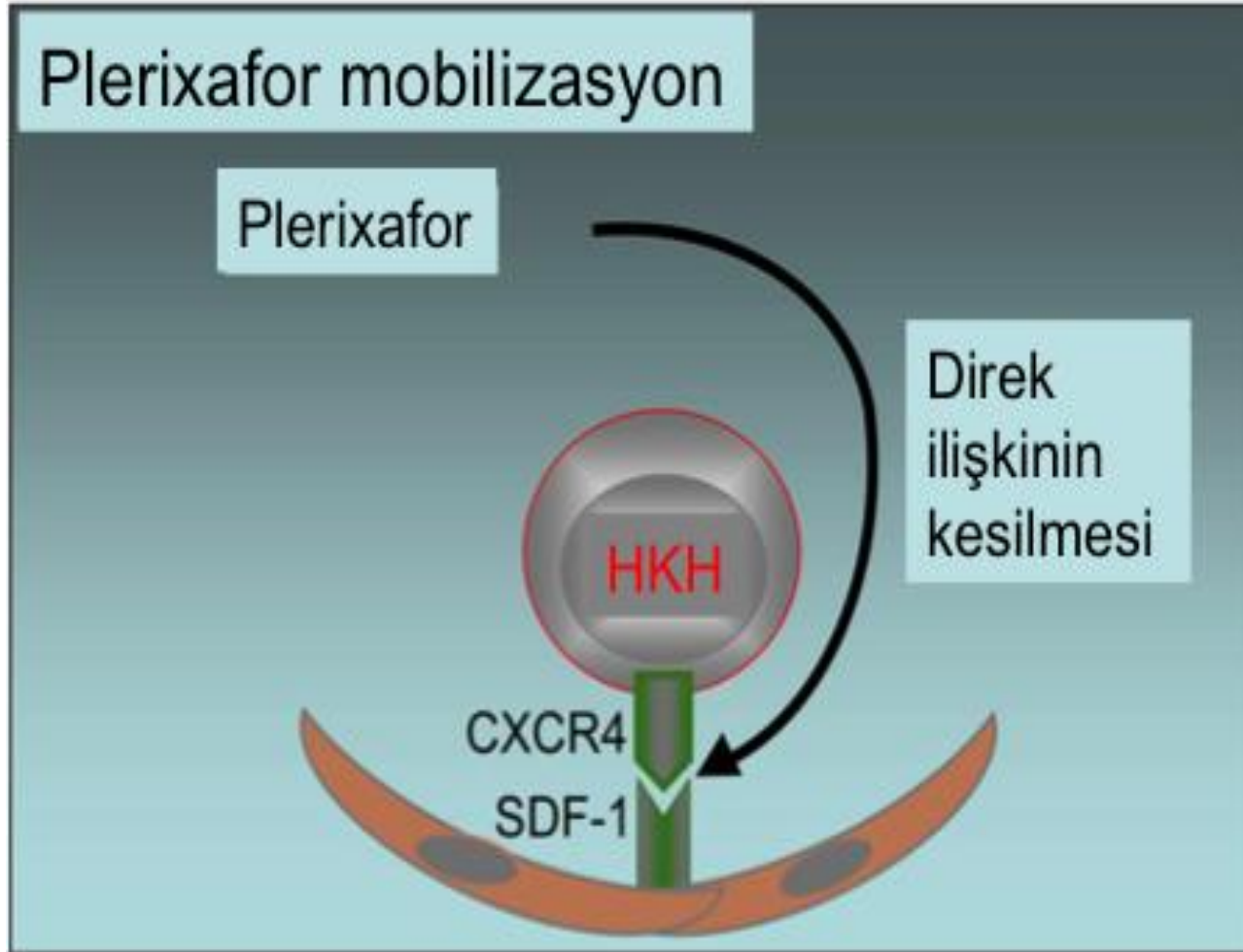
SDF-1 α ve CXCR4 kök hücre trafiğinde ve kök hücrelerin kemik iliğinde tutunmasında anahtar düzenleyici rol oynamaktadır

Lapidot T and Petit I. *Exp Hematol.* 2002;30:973



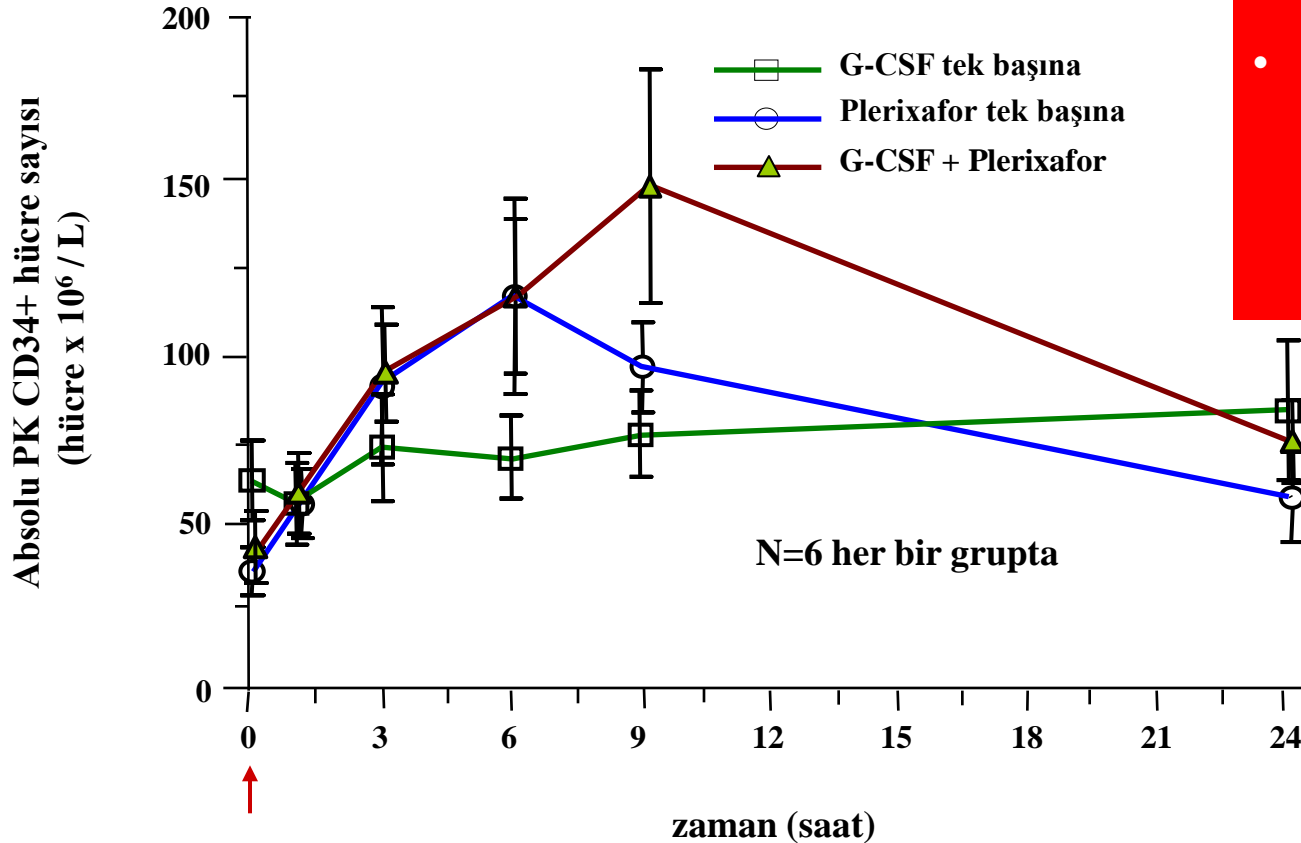
Plerixafor CXCR4/SDF-1a etkileşimini bloke etmektedir. Bu şekilde Kİ' den dolaşıma kök hücrelerin salınımını sağlamaktadır.

Martin C, et al. *Br J Haematol.* 2006; 134:3



Plerixafor + G-CSF Sonrası Mobilizasyon Kinetikleri

4 gün G-CSF'den sonra 5.gün randomize edildi:



- Tek ajan olarak etkin
- G-CSF ile sinerjistik
- CD34+ hücre mobilizasyon başarı olasılığını artırır

4 günlük G-CSF ve 5.gün 3 gruba randomizasyon sonra hesaplanan zaman

Plerixafor + GCSF Sonrası Mobilizasyon Kinetikleri 11 saat vs 16 saat

- 2010-2014, retrospektif, 197 hasta, aferezden 11 saat önce ile 16 saat önce plerixafor uygulamasının mobilizasyon kinetiklerine etkisi araştırıldı.
- Plerixafor 114 hastada aferezden 11 ± 2 saat önce uygulandı.
- Başarılı kök hücre mobilizasyonu ($\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺ hücre/kg) başlama grubunda % 97, standart uygulama grubunda % 97, standart uygulama grubunda % 97, standart uygulama grubunda % 97.
- Toplama hedefine ($\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺ hücre/kg) ulaşarak hareketli plerixafor uygulanan gün sayısı= Standart grupta 2 gün erken uygulama başlanabilir.
- Toplama hedefine ($\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺ hücre/kg) ulaşarak hareketli plerixafor uygulanan gün sayısı= Standart grupta 2 gün erken uygulama başlanabilir.
- Yan etkiler her iki grupta benzer idi (ateş hariç). Erken uygulama grubunda % 97, standart uygulama grubunda izlenmedi.
- Aferezden 11 saat önce (standart) ile 16 saat önce (erken) karşılaştırıldığında erken plerixafor'un PKC α hücrelerini etkili bir şekilde harekete geçirdiği görülmektedir.

- **SORU:**

- Toplanan üründe önemli fonksiyonel farklılıklar var mı?
- Malign hücre mobilizasyonu üzerine etkisi var mı?
- CD34 ürünündeki iyileşme ilave maliyete değer mi?





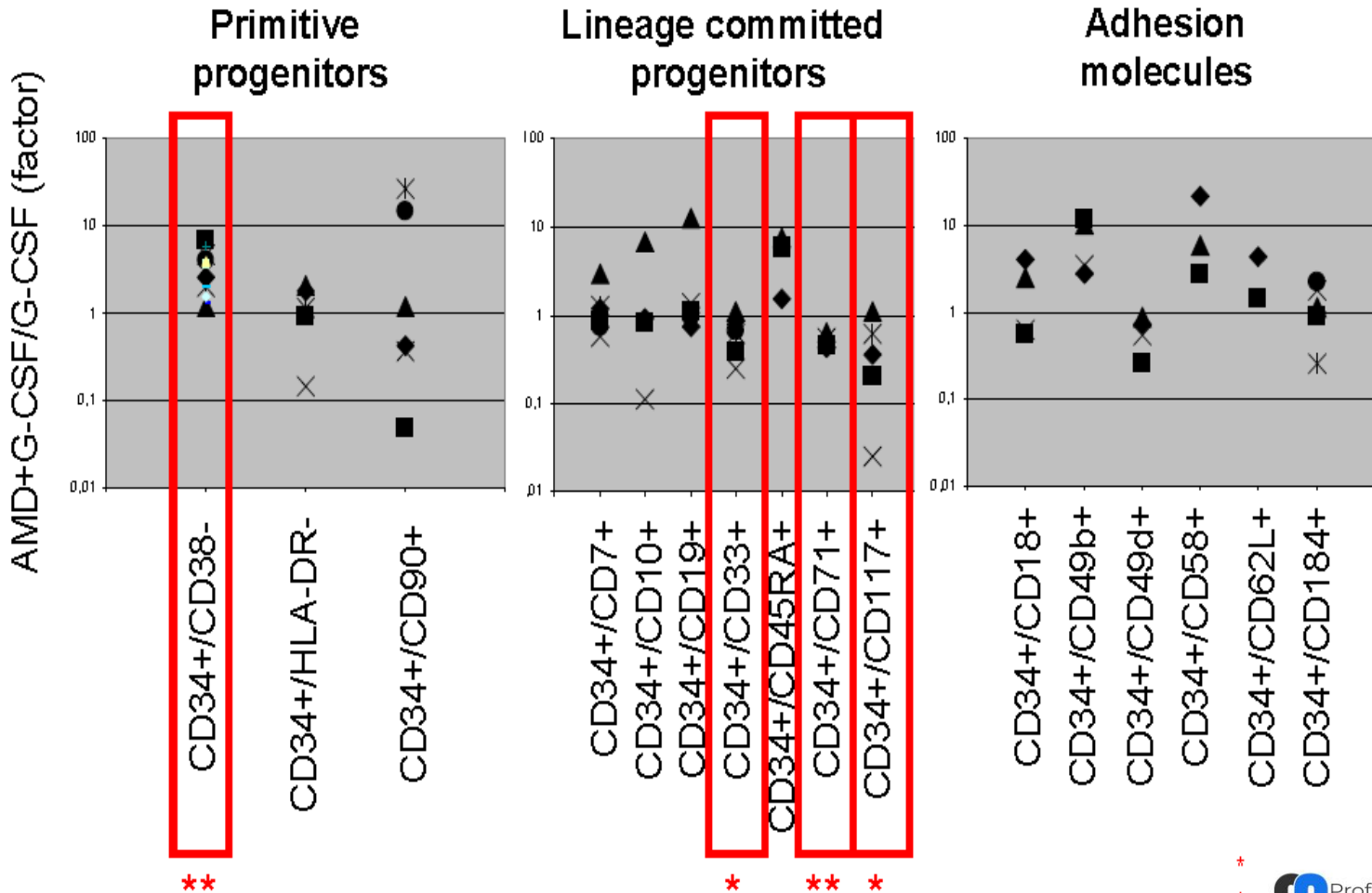
Fonksiyonel Farklılıklar: Plerixafor vs G-CSF-Mobilize edilen HKH



- **Q1: Toplanan üründe önemli fonksiyonel farklılıklar var mı?**
 - **Yüksek oranda hücre siklusunun G1 fazında hücre**
 - **Yüksek oranda “primitif” CD34⁺CD38⁻ hücre**
 - **Hücre yüzeyinde daha fazla CXCR4 ve VLA-4 eksprese eden hücre**
 - **Daha fazla T, B ve NK hücre içeren ürün**

Larochelle A, et al. *Blood*. 2006; 107:3772–3778; Hess DA, et al. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007; 13:398–411; Fruehauf S, et al. *Cytotherapy*. 2009; 11:992–1001; Donahue RE, et al. *Blood*. 2009; 114:2530–2541;

Plerixafor mobilises a more primitive
CD34+ subset than G-CSF



**

*

**

*

*

- Q2: Malign hücre mobilizasyonu üzerine etkisi var mı?
 - Plerixafor lösemik hücre mobilizasyonuna ve aferez ürün **kontaminasyonuna** sebep olabilir.
 - Plerixafor lösemik hastalarda HKH mobilizasyonu için düşünülmemelidir.

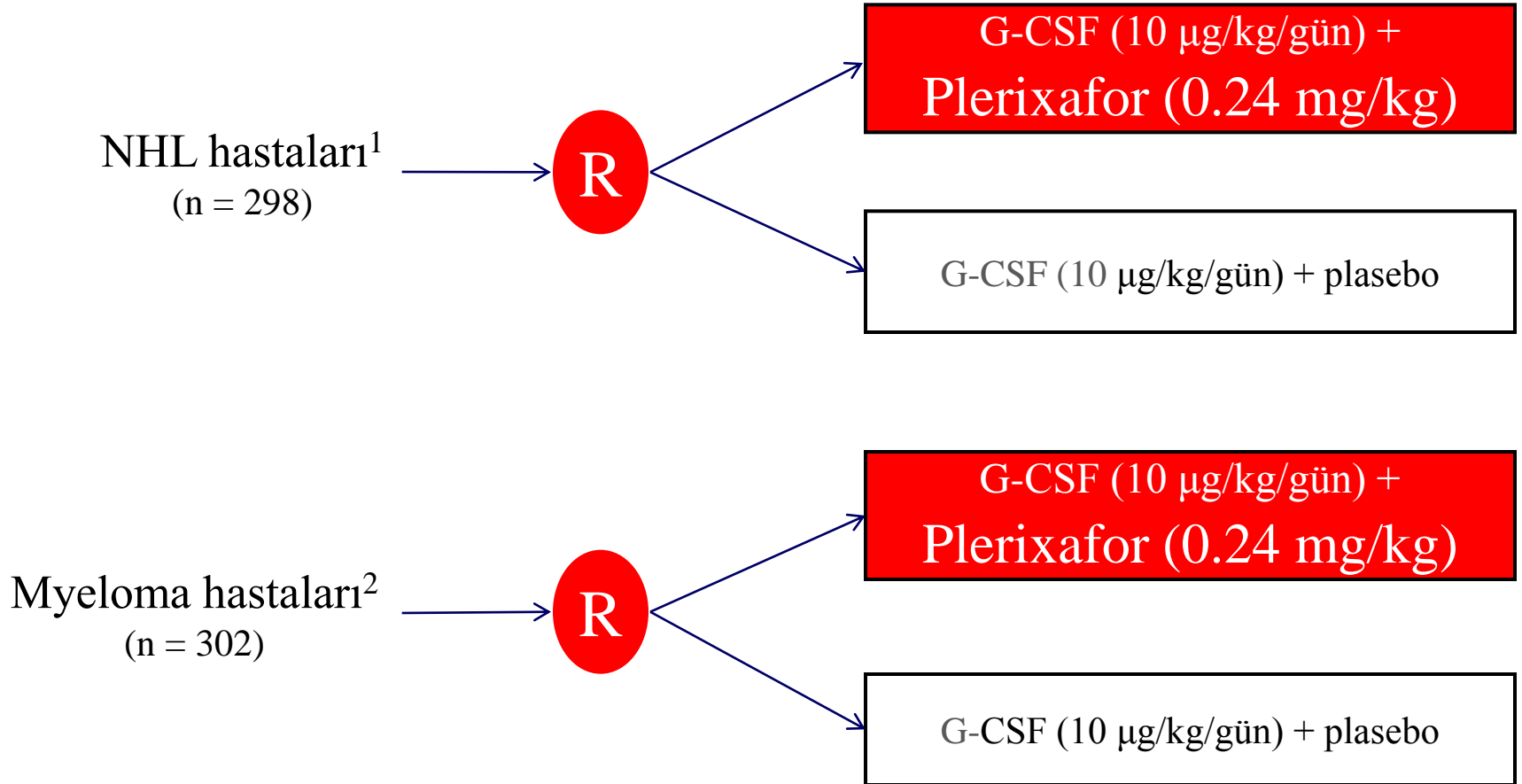
Plerixafor



CXCR4/SDF-1



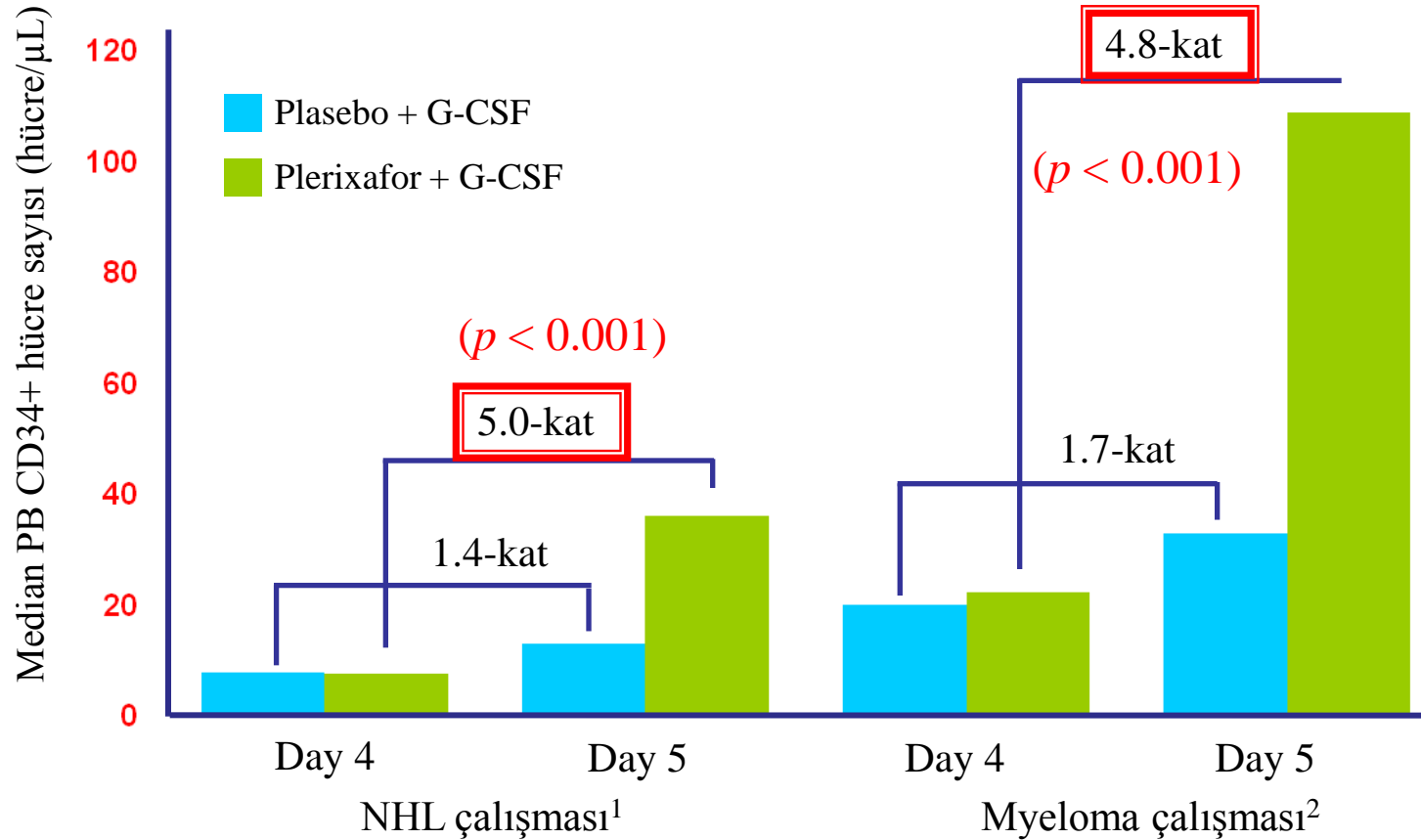
Lösemik Hücre
Salınımı



1) DiPersio et al. *J Clin Oncol*. 2009;27(28):4767-4773;

2) DiPersio et al. *Blood* 2009;113:5720-5726.

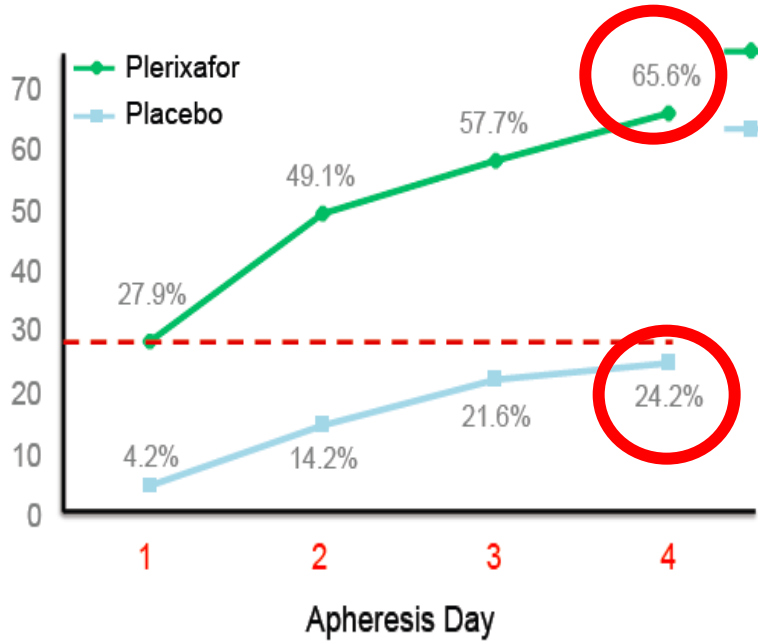
G-CSF + Plerixafor ile PK CD34+ hücre düzeyi



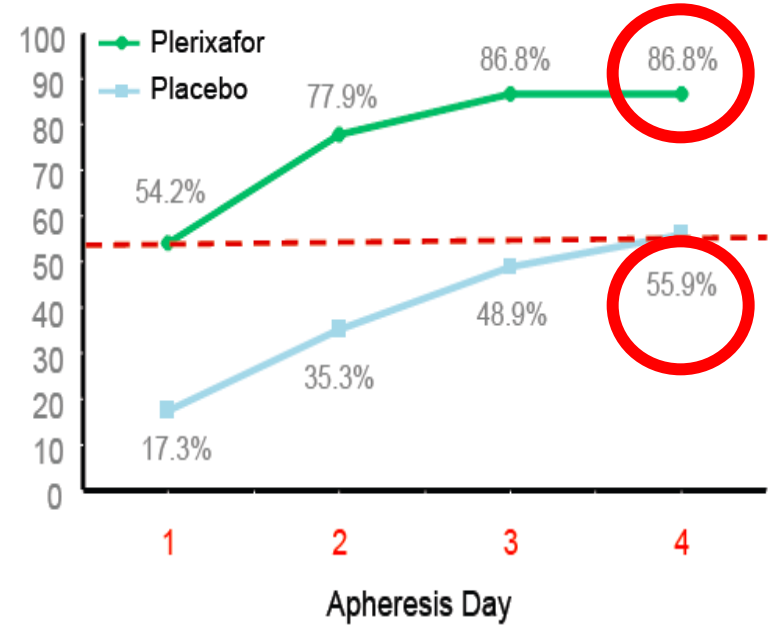
1. DiPersio et al. *J Clin Oncol.* 2009;27(28):4767-4773.

2. DiPersio et al. *Blood.* 2009;113(23):5720-5726.

NHL; $\geq 5 \times 10^6$ CD34+ hücre /kg, ≤ 4 gün



MM; $\geq 6 \times 10^6$ CD34+ hücre /kg, ≤ 2 gün



**Optimal Şartlarda
Etkin ve Güvenli**

FDA Onayı

EMA Onayı

Myeloma

Plasebo + G-CSF
n = 154



$\geq 2 \times 10^6$ hücre/kg %100 ulaşıldı
%100 transplanta gitti
%57 tandem nakile gitti

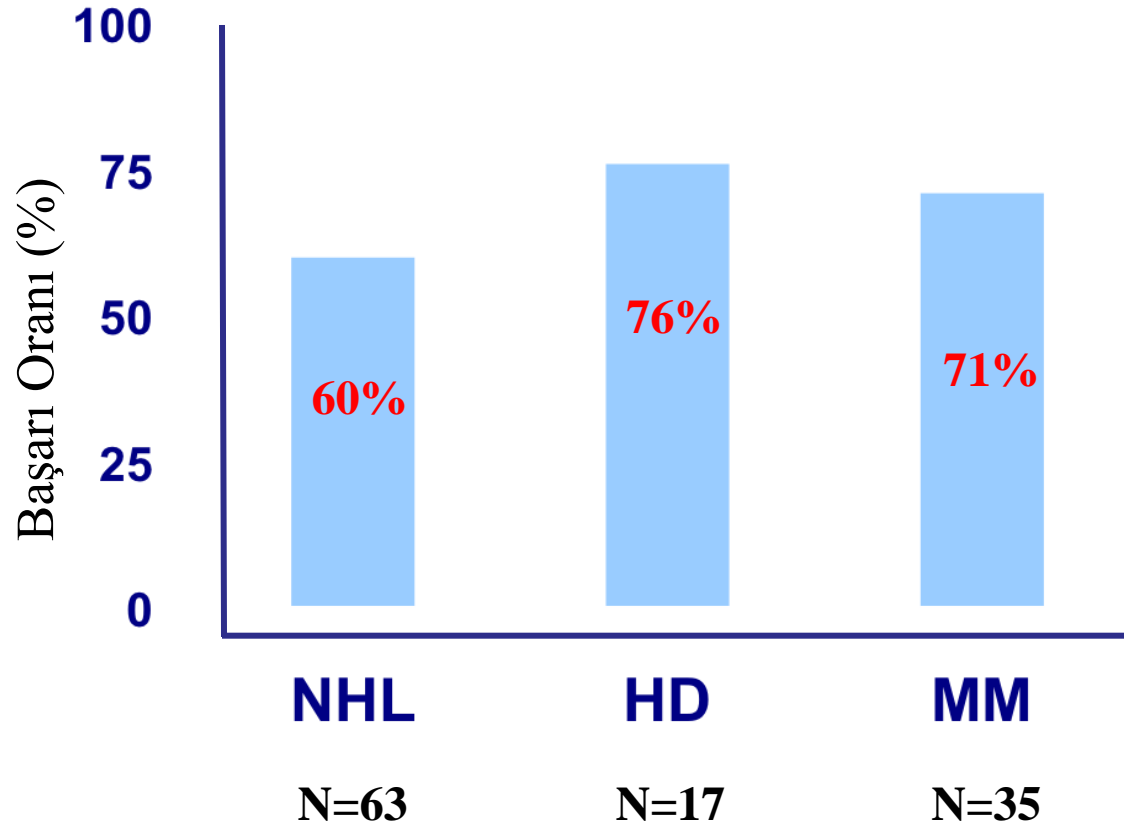
NHL

Plasebo + G-CSF
n = 148



$\geq 2 \times 10^6$ hücre/kg %63.5 ulaşıldı
%88 transplanta gitti

Olguların %66'da $\geq 2 \times 10^6$ CD34+ Cells/kg toplandı
Hastalık tipine göre karşılaştırma



Etkinlik – Türk Mobilizasyon Grubu Çalışması

Transfusion and Apheresis Science 47 (2012) 77–80



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Transfusion and Apheresis Science

journal homepage: www.elsevier.com/locate/tafs

Plerixafor use in patients with previous mobilization failure: A multicenter experience

Emre Tekgündüz^a, Fevzi Altuntaş^{a,*}, S. Zeynep Akı^c, Ayhan Dönmez^d, Pervin Topçuoğlu^e, Raşan Yıldırım^f, Erol Ayyıldız^e, Meltem Kurt Yüksel^a, İsmail S. Altuntaş^d, Ali Ünal^b, Osman İlhan^e

^aAnkara Oncology Education and Research Hospital, Hematopoietic Stem Cell Transplantation Clinic, Demetevler-Yenimahalle, 06200 Ankara, Turkey

^bMedical Faculty, Department of Internal Medicine, Ankara University, Turkey

^cMedical Faculty, Department of Internal Medicine, Gazi University, Turkey

^dMedical Faculty, Department of Internal Medicine, Ege University, Turkey

^eMedical Faculty, Department of Hematology, Ankara University, Turkey

^fMedical Faculty, Department of Hematology, Pamukkale University, Turkey

ARTICLE INFO

Keywords:
Plerixafor
Stem cell
Mobilization
Chemotherapy

ABSTRACT

Plerixafor in conjunction with G-CSF (G-P) is an effective strategy for hematopoietic stem cell mobilization in patients with previously failed mobilization attempt. Here we report our results with G-P among patients with at least one mobilization failure with G-CSF alone (G) or G-CSF plus chemotherapy (G-C). The study included 20 consecutive patients with lymphoma and myeloma from five centers. In 14 (70%) patients, a minimum of 2×10^6 /kg CD34+ stem cells were collected and 16 out of 20 patients (80%) were able to proceed to ASCT. Our study indicates that plerixafor can safely rescue mobilization failure.

Plerixafor IV kullanım

Faz-I/II çalışma

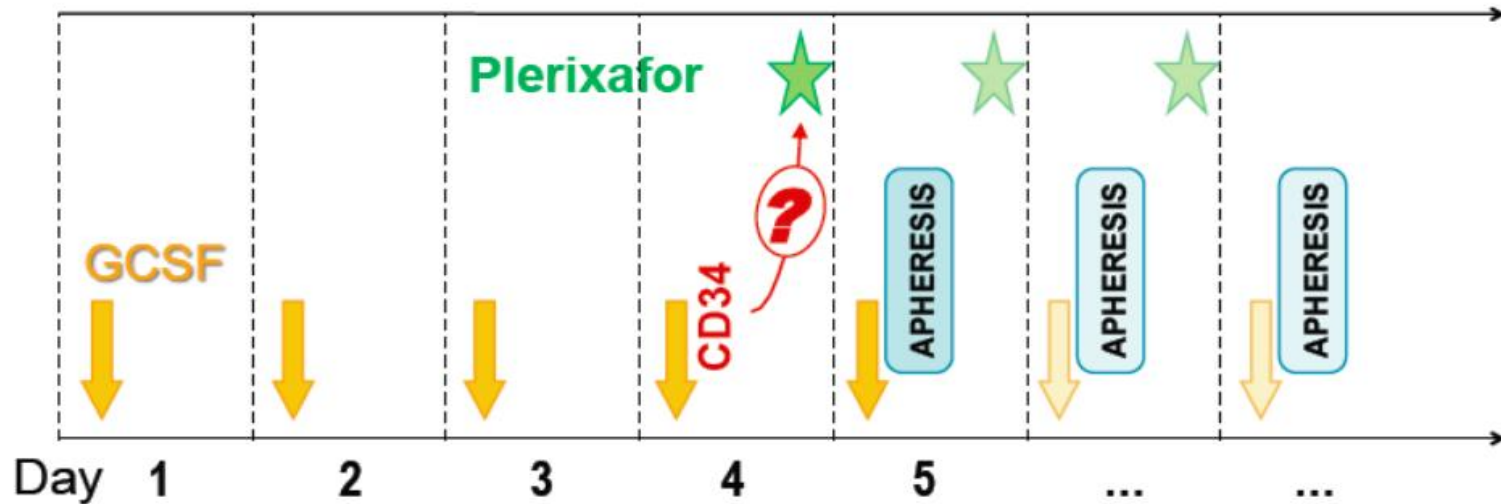
- Faz I / II çalışmasının başlıca hedefleri, i.v plerixafor'un maksimum tolere edilen dozunu ve i.v plerixafor + G-CSF'nin lenfoma hastalarından $\geq 2 \times 10^6$ CD34 + hücre/kg mobilize etme etkinliğini belirlemektir.
- Faz I'de, 25 hasta G-CSF + i.v plerixafor ile yükselen dozlarda tedavi edildi;
- Faz II'de, 36 hasta G-CSF + plerixafor 0.40 mg / kg ile tedavi edildi.
- Tedavi iyi tolere edildi.
- 59/61 hastada (% 98) toplama amacına ve 47/61 hastaları (% 77) 2 aferez gününde medyan $\geq 5.0 \times 10^6$ CD34 + hücre/kg toplandı.
- i.v plerixafor lenfomalı hastalardan kök hücrelerin mobilize edilmesi için G-CSF'ye eklendiğinde mobilizasyon kinetiği ve kök hücre koleksiyonları deri altı doz ile şekilde karşılaştırıldığında iyi tolere edilmekte ve etkilidir.

Armanda FC et al. Phase I/II Study of Intravenous Plerixafor Added to a Mobilization Regimen of Granulocyte Colony–Stimulating Factor in Lymphoma Patients Undergoing Autologous Stem Cell Collection. BBMT 2017;23(8):1282-89.İ

- Risk-tabanlı algoritmalar:
 1. Olası kötü mobilize hastalarda **preemptif plerixafor**
 2. Suboptimal mobilizasyon durumunda **Acil plerixafor kurtarma**
 3. Mobilizasyon başarısızlığında plerixafor ile **remobilizasyon**

- Mantıklı preemptif plerixafor kullanımını olası **kötü mobilize olacak hastaların tespitine bağlıdır**

PK 4 gün CD34 düzeyi tabanlı
Preemptif model



	Nottingham (Kallmeyer ve ark)	Glasgow (Sinclair ve ark)
Denetim Özelliği	Homojen grup: 46 myeloma hastası, Hepsi Cy 3 g/m2 ile mobilize edildi.	Heterojen grup: 286 ardışık mobilizasyon işlemi. Yerel kabul edilmiş plerixafor politikası. Myeloma hastaları Cy 1.5 g/m2 ve Lenfoma hastaları IVE veya DHAP aldı.
Preemptif plerixafor politikası	13. günde PK CD34+ <10 ise veya Bir önceki toplama işleminden sonra (<2 milyon/kg) PK CD34+ sayısı <10'a düştü ise Plerixafor ver. Hastaya göre en çok 2 doz plerixafor	KT sonrası WBC çıkışı sırasında Şunların hepsi varsa plerixafor verilir. • PK CD34 + sayı <15/µL • Total WBC sayısı > 4x10e3 • Afebril hasta Hasta başına plerixafor dozlarında herhangi bir sınır yok
Transplant yapılabilir bir CD34+ hücre toplanması ile sonuçlanan ilk mobilizasyon girişimlerin oranı.	42/46 (%91.3)	278/282 (%98.6) Plerixafor gerektiren 39/43 ve gerektirmeyen 239 işlem
Preemptif plerixafor kullanımı	%26	%16
Nakil yapılabilir CD34 + dozuna ulaşılan Plerixafor hastaları	8/12 (%67)	İlk teşebbüsde 39/43 (%91) , ikinci mobilizasyon teşebbüsü yapılan 3 hastanın %100'ü (1 hasta progres nedeniyle ikinci mobilizasyona gidemedi)
Hasta başına ortalama plerixafor doz sayısı	1.5	1.58
Pre-emptif plerixaforun hasta başına yaklaşık artan ilaç maliyeti.	5.000£x1.5x12/46=1956 £	1264 £
Preemptif plerixafor'dan gözlemlenen fayda	Hasta başına maliyet 1956 £'e Mobilizasyon başarısızlığı %26'dan %9'a düştü	Hasta başına maliyet 1264 £'e ilk teşebbüsde mobilizasyon başarısızlığı %15-20'den %1.4'e düştü

- Suboptimal mobilizasyonda acil plerixafor kurtarma;
 - Kabul edilebilir aferez işlem gün sayısı içinde hedef ürünü toplayamama riski
 - **Düşük PK CD34 sayısı veya aferezin ilk günü suboptimal aferez ürünü**
 - G-CSF'nin 5 günü düşük CD34+ hücre sayısı
 - **Tek nakil planlanmış $<10/\mu\text{L}$**
 - **Çift nakil planlanmış $<20/\mu\text{L}$**
 - **Hedef ürünün %50'sinin ilk aferez günü toplanamaması,**
 - **İlk aferez günü ürünün $<0.5 \times 10^6$ CD34 hücre/kg olması**
 - **Acil plerixafor kurtarma tedavisi ihtiyacını gösterir**

- Mobilizasyon başarısızlığında plerixafor ile remobilizasyon;
 - Başarısız mobilizasyonda, plerixafor eklenmesi ile remobilizasyon rejimi hastaların **%70'inde CD34 hücre hedefine ulaşmayı sağlar.**
 - Remobilizasyondan önce 4 hafta ara olmalı.

Risk-tabanlı Algoritma:

PK CD34 düzeyi ve günlük CD34+hücre ürünü

- G-CSF 4 ve 5.gününde PK CD34 düzeyi ve günlük aferez CD34 hücre ürününü izle:
- Hastalar 5. gün plerixafor alır

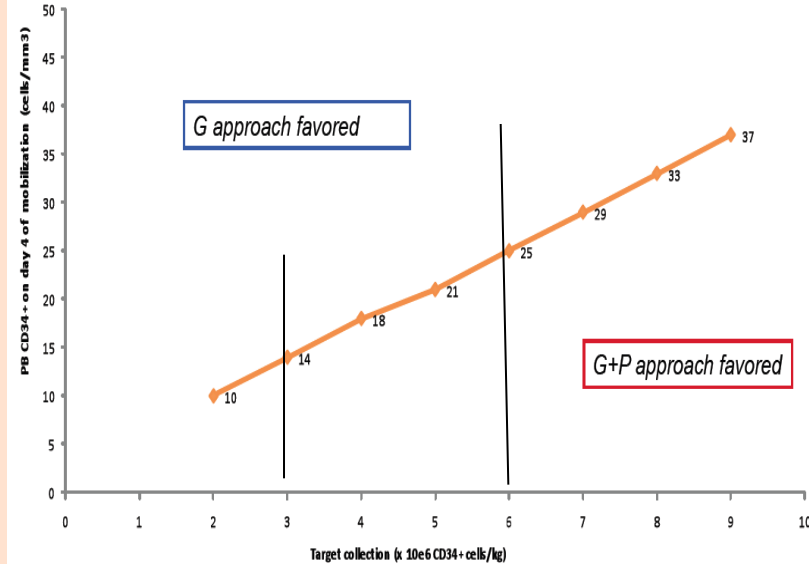
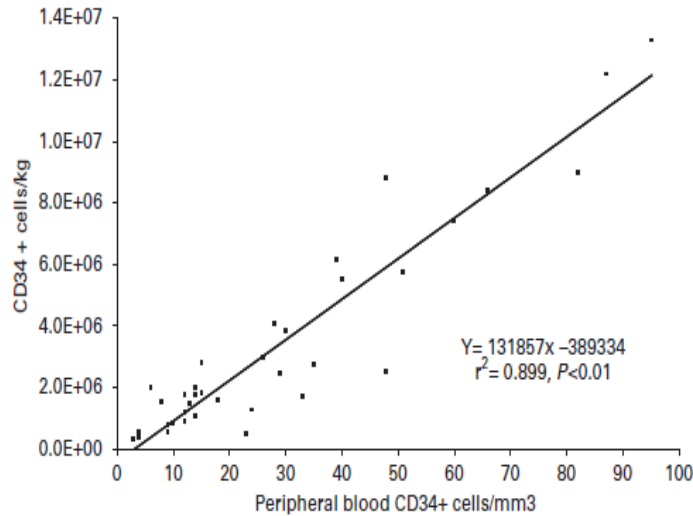
Eğer CD34 düşük ise ($<10/\mu\text{L}$) veya

1.gün toplama $<0.5 \times 10^6/\text{kg}$ ise

- Başarısızlık oranı, aferez günü ve toplam mobilizasyon gün sayısı azalır.
- Ancak, mobilizasyon maliyeti artar.

Risk-tabanlı Algoritma

4.gün CD34 düzeyi tabanlı
G-CSF devam veya rejime plerixafor ekle



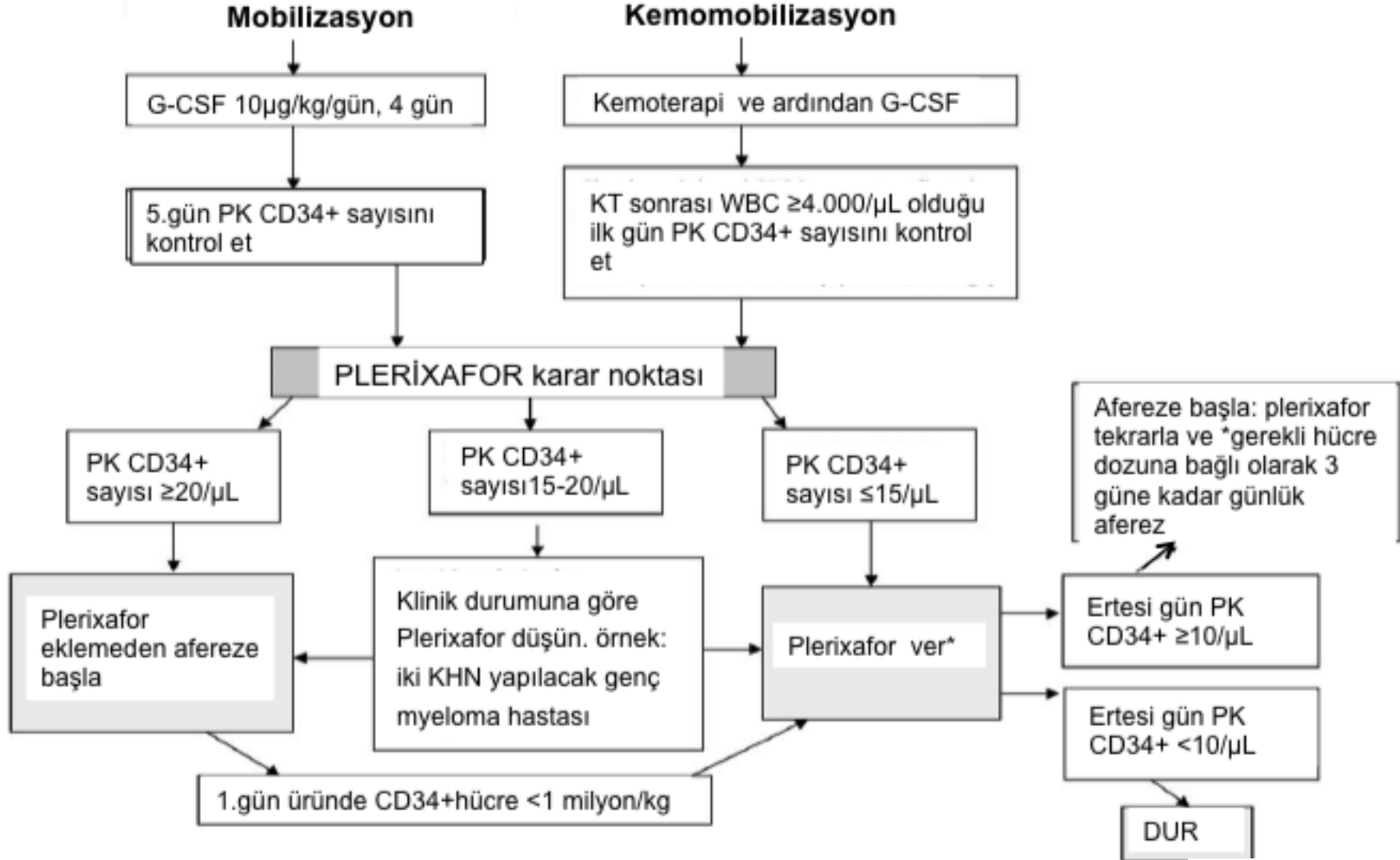
• Avantajları:

- 1) Öngörülebilirlik, risk faktörlerinden bağımsız
- 2) Aferez kaynaklarının daha iyi kullanımı
- 3) Doğru günde aferez yapılması

Stabil hastalık	<p>G-CSF 10 µg/kg/gün, 4 gün, 1x1, 4.günde kan CD34+ hücre sayısına bak</p> <ul style="list-style-type: none">➤ Eğer CD34+ hücre <10/µL ise plerixafor 240 µg/kg ekle (GFR<50 mL/dk ise 160 µg/kg)➤ 5. Günde afereze başlayınız.
Nüks hastalık	<p>G-CSF + ICE, DHAP gibi kurtarma kemoterapileri uygula</p> <ul style="list-style-type: none">➤ WBC>1.0x10⁹/L olduğunda CD34+ hücre sayısına bak➤ Eğer CD34+ <10/µL ise günlük kontrol etmeye devam et➤ 3 gün sonra CD34+ <10/µL ise plerixafor 240 µg/kg ekle

Yeni tanı	<p>G-CSF = 10 µg/kg/gün, 4 gün, 1.transplant için; eğer CD34+ hücre <10/µL ise plerixafor 240 µg/kg ekle >1 transplant için; eğer CD34+ hücre <20/µL ise plerixafor 240 µg/kg ekle</p>
Nüks/ refrakter	<p>Cy 1.5 g/m² (2 gün), 3.günde G-CSF 5 µg/kg/gün başla, WBC>1.0x10⁹/L olduğunda CD34+ hücre sayısına bak Eğer CD34+ hücre <10/µL ise günlük kontrol etmeye devam et 3 gün sonra CD34+ <10/µL ise plerixafor 240 µg/kg ekle</p>

- ✓ 1.gün üründe $<1.5 \times 10^6$ CD34+ hücre/kg ise plerixafor ekle
- ✓ 1.günden sonra $<0.5 \times 10^6$ CD34+ hücre/kg ise plerixafor ekle
- ✓ Birbirini izleyen 2 ardışık günde $<0.5 \times 10^6$ CD34+ hücre/kg ise plerixafor ekle





Etkili Mobilizasyon Stratejileri ve Algoritmaları

Plerixafor uygulaması için minimum PK CD34+ sayısı nedir?



- ✓ Pre-emptif plerixafor başlama için eşik PK CD34+ sayısı bilinmiyor.
- ✓ KT veya G-CSF sonrası PK CD34+ sayısı 3-4 olanlarda bile plerixafor ile başarılı mobilizasyon gerçekleştirilmiş (İtalyan çalışması <4, Polanya ve Hırvatistan çalışmalarında <3, İspanya çalışması 3.5)
- ✓ Ancak Plerixafor uygulaması sonrası PK CD34+ hücre sayısı hala <10/uL ise ilave plerixafor kullanımına devam edilmemelidir.

Lanza F, et al. Factors affecting successful mobilization with plerixafor: an Italian prospective survey in 215 patients with multiple myeloma and lymphoma. *Transfusion*. 2014;54:331-339.

Horwitz ME, et al. Preemptive dosing of plerixafor given to poor stem cell mobilizers on Day 5 of G-CSF administration. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(8): 1051-1055.

Abhyankar S, et al. A risk-based approach to optimize autologous hematopoietic stem cell (HSC) collection with the use of plerixafor. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47:483-487.

Basak GW, et al. Plerixafor to rescue failing chemotherapy-based stem cell mobilization: it's not too late. *Leuk Lymphoma*. 2011;52:1711-1719.

Sanchez-Ortega I, et al. Plerixafor in patients with lymphoma and multiple myeloma: effectiveness in cases with very low circulating CD34+ cells and preemptive intervention vs remobilization. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50:34-39.

Kök Hücre Mobilizasyonunda preemtif plerixafor kullanım algoritmaları

Study	Target CD34 ⁺ Cell Yield, cells/kg	Criteria for Plerixafor Administration	Failure rate, %
Costa et al.[95]	6 × 10 ⁶ (some MM)	Prestablished PB CD34 ⁺ target derived from cost simulation. For example, threshold target of 3 × 10 ⁶ cells/kg of 25 for some MM	M
	3 × 10 ⁶ (all others)		
Costa et al.[138]	6 × 10 ⁶ (some MM)	Preestablished PB CD34 ⁺ target derived from cost simulation. For example, threshold target of 3 × 10 ⁶ cells/kg of 25 for some MM	M
	3 × 10 ⁶ (all others)		
Abhyankar et al. [96]	2.5 × 10 ⁶ (all others)	<p>Preestablished PB CD34⁺ target derived from cost simulation. For example, threshold target of 3 × 10⁶ cells/kg of 25 for some MM</p> <p>Day 5 PB CD34⁺ ≥20 cells/μL: Begin apheresis without P; if target is 5, begin apheresis but administer P at night</p> <p>Day 5 PB CD34⁺ ≥20 cells/μL: Begin apheresis without P</p> <p>Apheresis day 1 cell yield <50% of desired collection: Administer P</p>	M

Preemtif plerixafor kullanımını ile başarısızlık oranı %2-5

Study	Target CD34 ⁺ Cell Yield, cells/kg	Criteria for Plerixafor Administration	FD	Failure Rate, %
Micallef et al.[99]	2 × 10 ⁶ (minimum)	Day 5 PB CD34 ⁺ < 1 × 10 ⁶ /L or daily apheresis yield < 0.5 × 10 ⁶ /L		5
Micallef et al.[98]	2 × 10 ⁶ (minimum)	PEP	M	19
				5
				1
				1
LaPorte et al.	< 12	< 1 × 10 ⁶ or ≤ 50% of previous day's yield	M	1
		Day 4 PB CD34 ⁺ < 7 cells/μL, give P; day 5 PB CD34 ⁺ < 10/L, give P, begin apheresis on day 6 or day 1 yield < 50% target collection	U	6

Preemptif plerixafor kullanımını ile başarısızlık oranı %1-6



Plerixafor+ pegfilgrastim: Faz I çalışma



- n= 12 (10 lenfoma, 2 myeloma)
- Pegfilgrastim (6 mg SC, G1 başlandı) ve plerixafor (0.24 mg/kg SC, G3 gece).
- 6 ‘mobilizasyon için kötü aday’ ve 6 ‘kötü olmayan aday’ idi.
- PK CD34 takibi G3 başlandı. Afereze G4 başlandı. Karşılaştırma sadece pegfilgrastim ile mobilizasyon yapılan 22 tarihi kontrol ile yapıldı. (18 lenfoma, 4 myeloma; 4 mobilizasyon için kötü aday).
- pegfilgrastim sonrası 3. gün 8 (67%) hasta PK CD34⁺ hücre $<5 \times 10^6/L$ G3; Hastaların hepsi plerixafor sonrası sabah bu eşiği aştı.
- Hastaların %50’de (6/12) PK CD34⁺ hücre 4.gün pik yaptı, %67 (8/12) hasta 4.gün $>5 \times 10^6/L$.
- Tüm hastalarda en fazla 4 aferez işlemi ile hedef hücre sayısına ulaşıldı ($>2 \times 10^6/kg$).
- maksimum 4 aferez işlemi sonrası, median total CD34⁺ hücre sayısı çalışma grubunda daha fazla idi (kontrol grubunda 8.0 (aralık 2.4–12.9) vs 4.8 (0.4–14.0) $\times 10^6/kg$ (P=0.04).
- %58 hasta (7/12) tek işlemten sonra hedefe ulaşıldı. Akım sitometri ile PK veya üründe tümör hücrelerine rastlanmadı.
- Plerixafor+pegfilgrastim iyi tolere edilmektedir ;kemik ağrısı (n=2), diare (n=2) ve yüzde parestezi (n=3).
- **Plerixafor+pegfilgrastim myeloma ve lenfoma hastalarında mobilizasyon rejimi olarak basit, güvenli ve etkili ve tek başına pegfilgrastime göre üstün.**

- Upfront KT+GCSF+plerixafor kombine kullanımını hakkında sınırlı veri var (CM + P + G-CSF).
- Küçük pilot çalışmada MM/NHL hastalarında upfront KT+GCSF+P kombinasyonu kullanıldı. Kombinasyon güvenli ve PK CD34+ hücre toplanmasını 2 kat artırdı. Tüm hastalarda mobilizasyon başarılı idi ($\geq 2 \times 10^6$ CD34+ hücre/kg).
- Diğer bir çalışma ya bazal özelliklerine ya da daha önce başarısız olan kötü mobilize edici özelliklere sahip hastalarda %73 başarı oranı bildirdi

Kemoterapi+ Plerixafor

- Plerixafor alan 26 MM hastası ve 14 NHL hastasında plerixafor injeksiyonu sonrası mobilizasyon hızında önceki toplama gününe göre 2 kat artış saptanmıştır.
- Bununla birlikte, PK CD34 sayıları ve ürün sonuçları incelendiğinde hastaların standart ya da iyi mobilizasyon başarısı beklenen düzeyde olduğu görülmüştür.
- Kemomobilizasyon rejimi ile iyi mobilizasyon sağlanabilen hastalarda kemoterapi stratejinin etkin olduğu belirtilmiştir.
- Alman çalışmasında, öncesinde mobilizasyon başarısız olan hastalarda plerixafor + kemoterapi ile mobilizasyon sağlandığı bildirilmiştir.
- Kemomobilizasyon ile birlikte plerixafor kullanımı ile mobilizasyon başarı dozu sağlamak için muhtemelen en etkili yol gibi görülmüştür.
- Kemomobilizasyonun kullanılması ile kemoterapiye toleransın artması ve servasyon hacimlerinden kaçınılmasına da yardımcı olmaktadır.
- Eğer aferez başını kullanılmıyorsa aferez sayısının azaltılmasındaki başarısı en yüksek olmalıdır.
- Jantunen ve arkadaşları tarafından tanımlanan algoritma ile plerixafor kullanımını tanımladığı bir algoritma bulmalıdır. $\leq 10/\mu\text{L}$ olduğu tüm hastaların plerixafora gereksinim duyduğunu göstermiştir.

Tek başına G-CSF sonrası mobilizasyon başarısızlığı yaşanan durumlarda ya da tümör yükünün fazla olduğu hastalarda nakil öncesi ek sitoreduksiyon sağlama amacı ile uygulanabilir



Plerixafor vs Kemomobilizasyon:



- Rutin plerixafor (n = 30) veya "just in time" (JIT) plerixafor tabanlı mobilizasyon (n = 33) ile karşılaştırıldığında, ICE ile kemomobilizasyonu yapılan lenfoma hastalarında (n = 35) hematopietik kök hücre mobilizasyon sonuçları
- Kemomobilizasyon ile daha yüksek CD34 + hücre ürünü toplandı (ICE için 5.35×10^6 hücre/kg karşılık rutin plerixafor için 3.15×10^6 hücre/kg ve JIT plerixafor için 3.6×10^6 hücre/kg; $P < .001$) sağladı.
- 1.gün CD34 + hücre ürünleri önemli ölçüde farklı değildi (ICE'de 2.2×10^6 hücre/kg'a karşı, upfront plerixafor'da 1.9×10^6 hücre/kg'a karşılık JIT plerixafor'da 1.7×10^6 hücre / kg, $P = .20$).
- Yapılan toplam aferez seansı sayısı açısından 3 grupta anlamlı fark yoktu (her grupta 2; $P = .78$).
- Kemomobilizasyon grubunda mobilizasyon başarısızlığı (en az 2×10^6 hücre/kg) yok iken, rutin plerixafor'da 5 hasta (% 16.7) ve JIT grubunda 3 hasta (% 9.1) mobilizasyon başarısızlığı vardı ($p = .04$).
- Nötrofil engraftman için ortalama süre, rutin plerixafor grubunda 12.1 gün (± 3.6) ve JIT grubunda 11.6 gün (± 3.0) ile karşılaştırıldığında kemomobilizasyon grubunda daha yüksekti (10.3 gün ± 1.2) ($P < .001$).
- Ortalama trombosit engraftmanı zamanı ICE'de 13.7 gün ($\pm .7$), JIT grubunda 17.3 günde ($\pm .9$) rutin plerixaforda 20.3 günde (± 1.6) idi ($p < .001$).
- Eritrosit transfüzyonu, kemomobilizasyon grubunda daha yüksek (% 34.3 vs 0 vs % 3.2; $P < .001$) Trombosit transfüzyonları da daha yüksek idi (%22 vs 0 vs 0; $P < .001$).
- Kemomobilizasyon ile mobilizasyon maliyeti daha düşük idi (ortalama maliyet ICE'de 17,601,76\$, rutin plerixaforda 28,963,05 \$, JIT'de 25,679,81 \$, $P < .001$).
- ICE kemomobilizasyonu ile daha yüksek transfüzyon gereksinimleri dışında plerixafor tabanlı yaklaşımlara kıyasla daha yüksek toplam CD34 + hücre verimi, daha düşük mobilizasyon başarısızlığı oranı, daha hızlı engraftman ve daha düşük maliyet sağlandığını görülmektedir .

Özellik	G-CSF	G-CSF+KT	G-CSF + Plerixafor
Optimal sayıda kök hücre toplama olasılığı		✓	✓
Yönetilebilir tolerabilite	✓		✓
Öngörülebilir aferez zamanı	✓		✓
Daha az aferez günü		✓	✓
Hızlı ve sürekli engraftman	✓	✓	✓
Minimal toksisite ve hasta rahatsızlığı	✓		✓
Pratik, lojistik ve kaynak kullanımı			✓



Plerixafor



- SC uygulama sonrası
 - 20 – 30 dakika da dokulara dağılıyor
- Böbrek yolu ile atılım
- Yarı ömrü 3 – 5 saat
 - Böbrek yetmezliğinde 16 saat
- 240 µg/kg dozda (maksimum 40 mg/gün)
- CCr < 50 ml/dak
 - 160 µg/kg dozunda (maksimum 27 mg/gün)
- 24 mg tek vial

Plerixafor: Yan etki

	Plerixafor + G-CSF (%)	Plasebo + G-CSF (%)
Diyare	37	17
Bulantı	34	22
Enjeksiyon yerinde eritem	34	0
Halsizlik	27	25
Baş ağrısı	22	21
Eklem ağrısı	12	12
Baş dönmesi	11	6
Uykusuzluk	7	5
Gaz	7	3
Bulantı	6	6

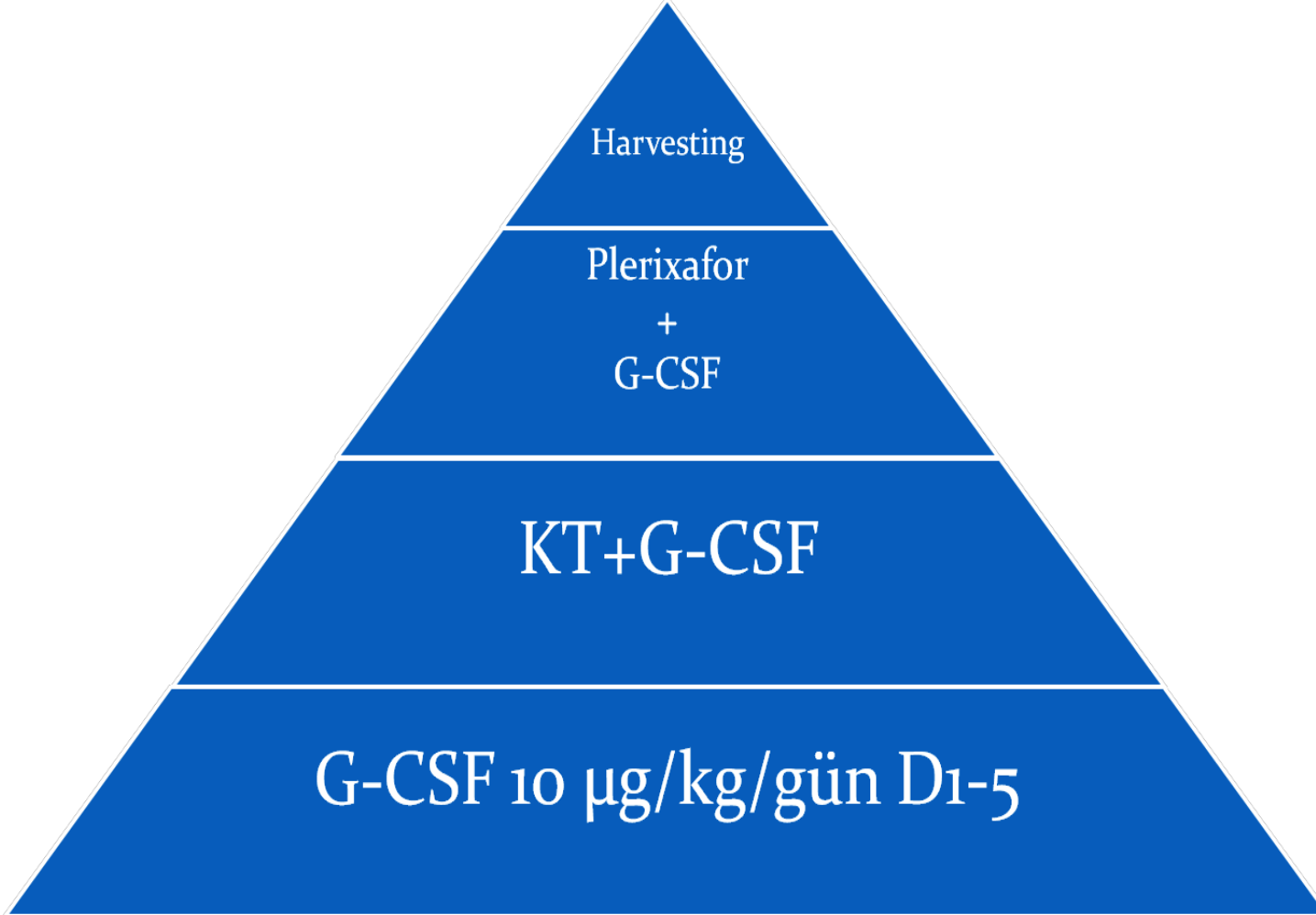


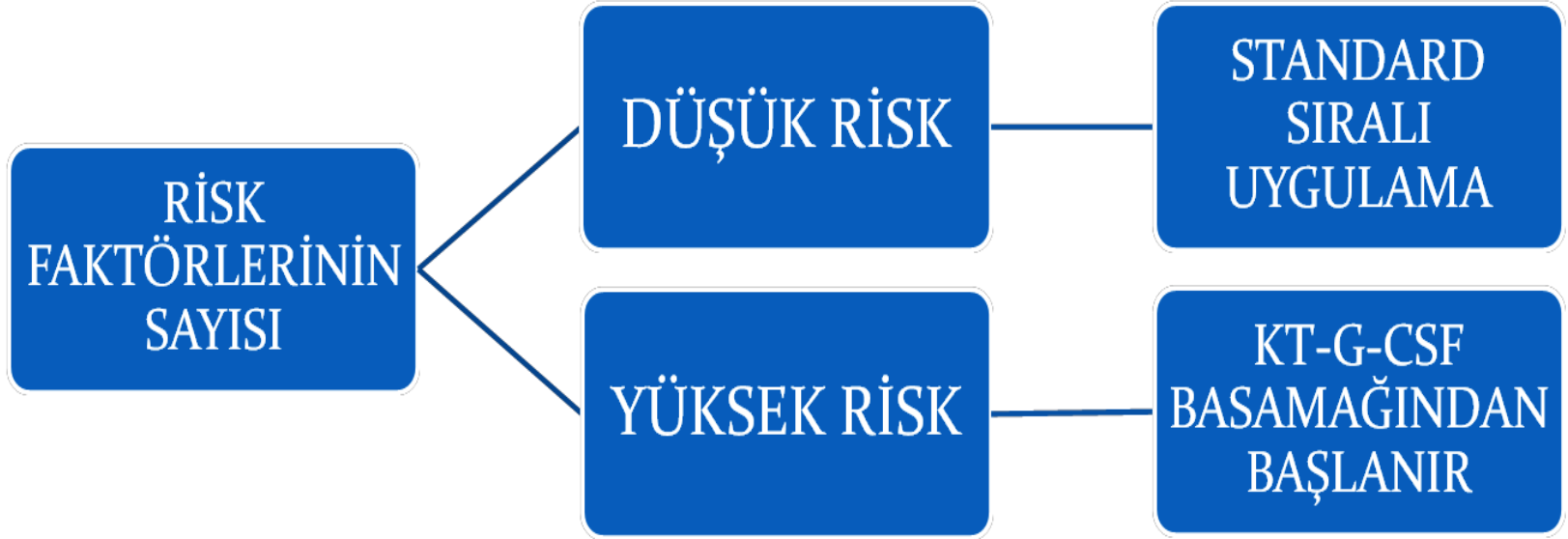
Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi

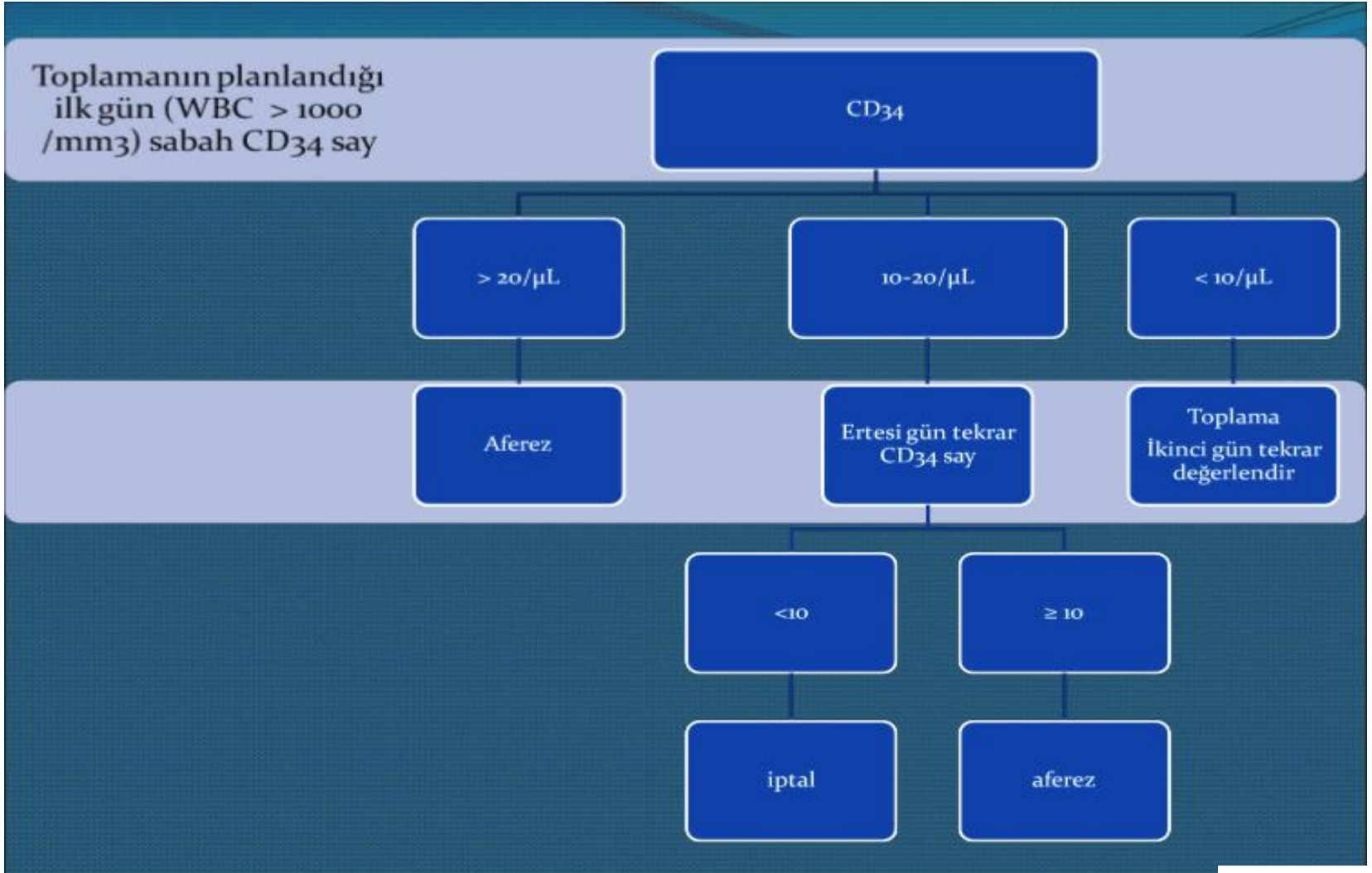
Hematopoetik kök hücre Mobilizasyon uygulamaları



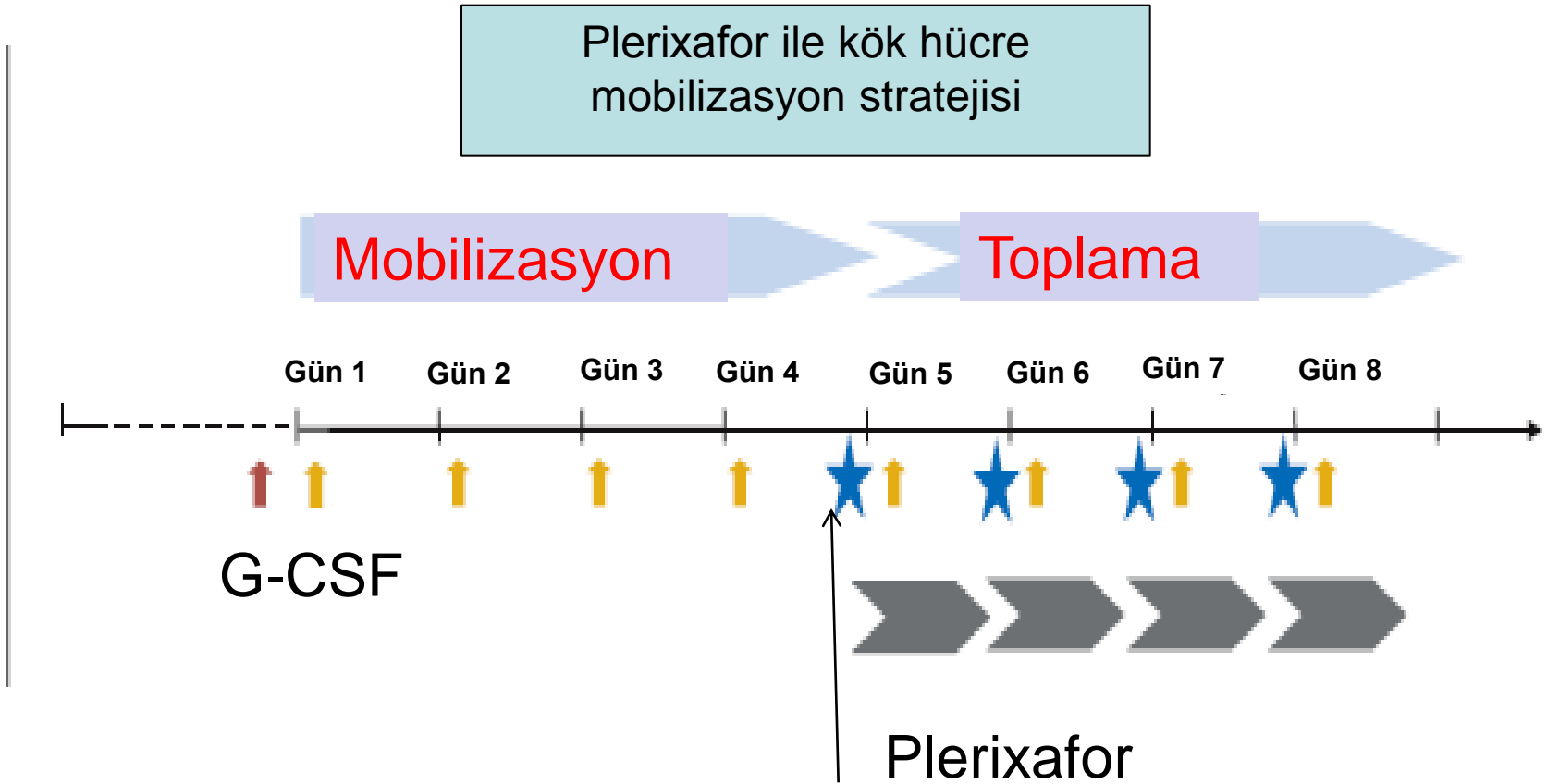
Ankara Onkoloji Hastanesi Mobilizasyon Stratejisi







Ankara Onkoloji Hastanesi Plerixafor Mobilizasyon Stratejisi

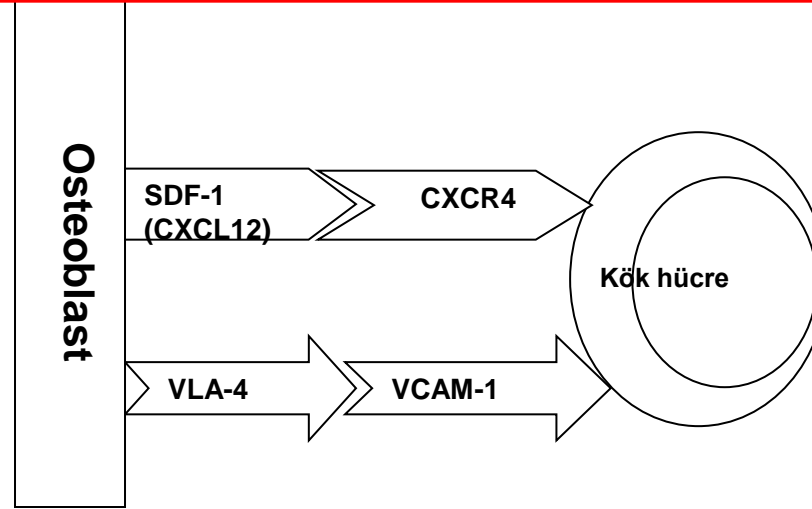


- ✓ PKH kök hücre nakli için ana kaynaktır.
- ✓ Kötü mobilizasyon tamamen öngörülemez.
- ✓ Dolaşımdaki CD34 + hücrelerin yakın izlemi harvest zamanının kestirilmesine olanak tanır.
- ✓ $>2 \times 10^6$ CD 34 + hücre /kg infüzyonu iyi bir engraftman elde etmek için yeterlidir.
- ✓ Mobilizasyon başarısızlık oranı konvansiyonel rejimleri ile % 5-40 arasındadır.

- Mobilizasyonu zor olan hastaları yönetmek için stratejiler:
 - ✓ Kemomobilizasyon:
 - KT+ G-CSF mobilizasyon başarısını artırır
 - KT kanser tedavisi için endike olduğu zaman
 - ✓ **G-CSF ile birlikte Plerixafor**
 - ✓ Kemik iliği harvestı

➤ G-CSF ile birlikte Plerixafor,

- FDA/EMEA NHL ve MM'da HKH mobilizasyonu için onayladı.
- SDF-1 ve CXCR4 etkileşiminin inhibisyonu ile HKH'leri mobilize eder.
- G-CSF ile sinerjistik etkilidir.
- G-CSF ile kombinasyonu :
 - PKKH toplanması için gerekli aferez sayısını azaltır.
 - Mobilizasyonun zor olduğu hastalarda OKHN gidişi artırır.
 - >%60 kötü mobilizasyonun üstesinden gelebilir.
- Çift inhibitör yaklaşımı tek günde KH toplamak için daha verimli bir yöntem sağlayabilir.



- Risklerin tanımlanması ve riske göre ilaç seçimi
- Her iki bağlantıyı etkileyen ilaçların birlikte kullanımı
- Her iki bağlantıyı etkileyen ilaçların geliştirilmesi
- Hızlı mobilizasyon etkili ajanlar
 - Ucuzlayarak daha kullanılabilir hale gelmeli
- Tekrar mobilizasyon zamanının belirlenmesi
 - Ne kadar erken
- Öğleden sonra aferez
 - İleri dönük çalışmalar sonucuna göre aferez zamanlaması
- β_{2-3} -adrenerjik reseptör uyarıcıların yeri?

SABRINIZ İÇİN TEŞEKKÜR EDERİM

faltuntas@hotmail.com

www.drfevzialtuntas.com