

Hematopoetik Büyüme Faktörleri Kullanımı

Prof. Dr. Fevzi ALTUNTAŞ

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi

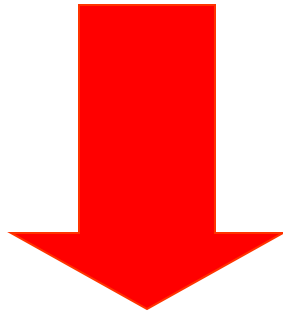
İç Hastalıkları ABD/Hematoloji BD Öğretim Üyesi

Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Hematoloji Kliniği ve Kök Hücre Nakli Merkezi Sorumlusu

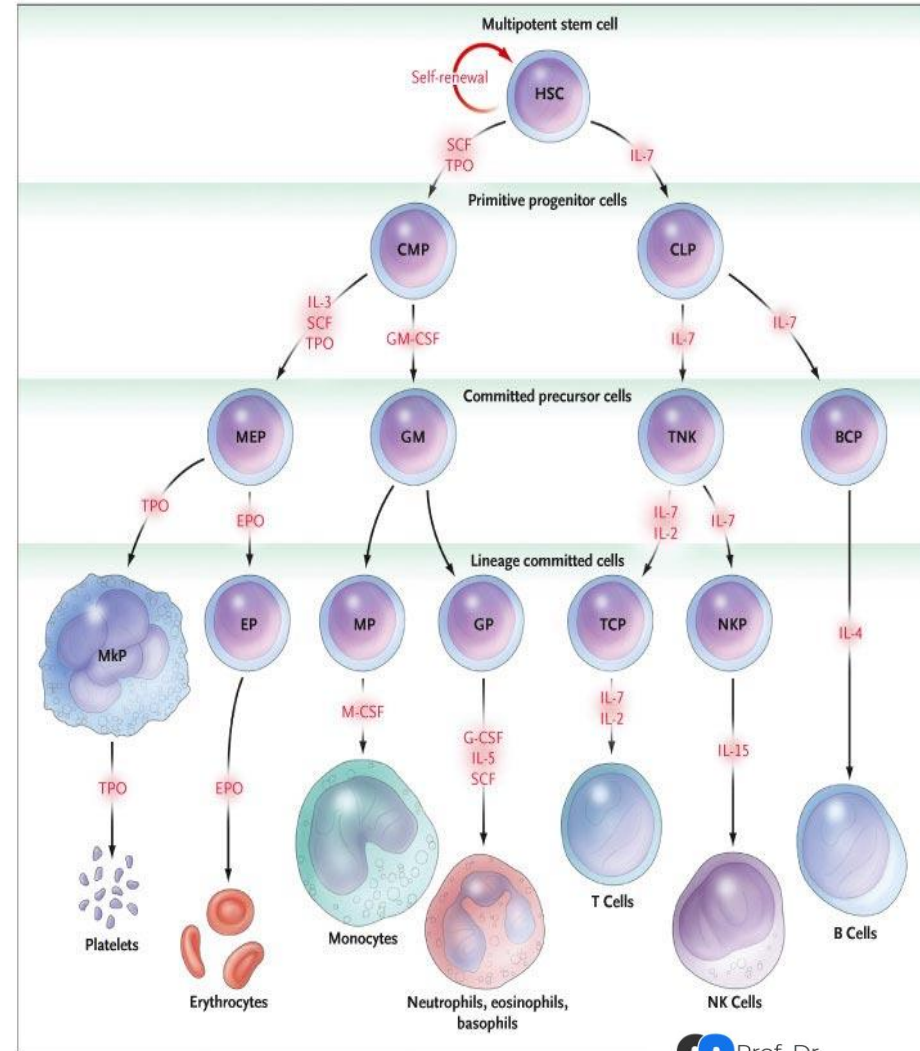
Hematopoetik Büyüme Faktörleri NEDİR?

Hematopoezin
regülasyonundan
sorumlu hormonlara



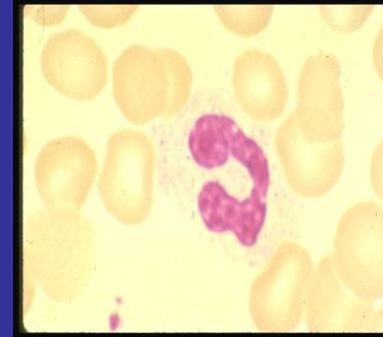
Hematopoetik
Büyüme Faktörleri

(Colony Stimulating Factor= CSF)

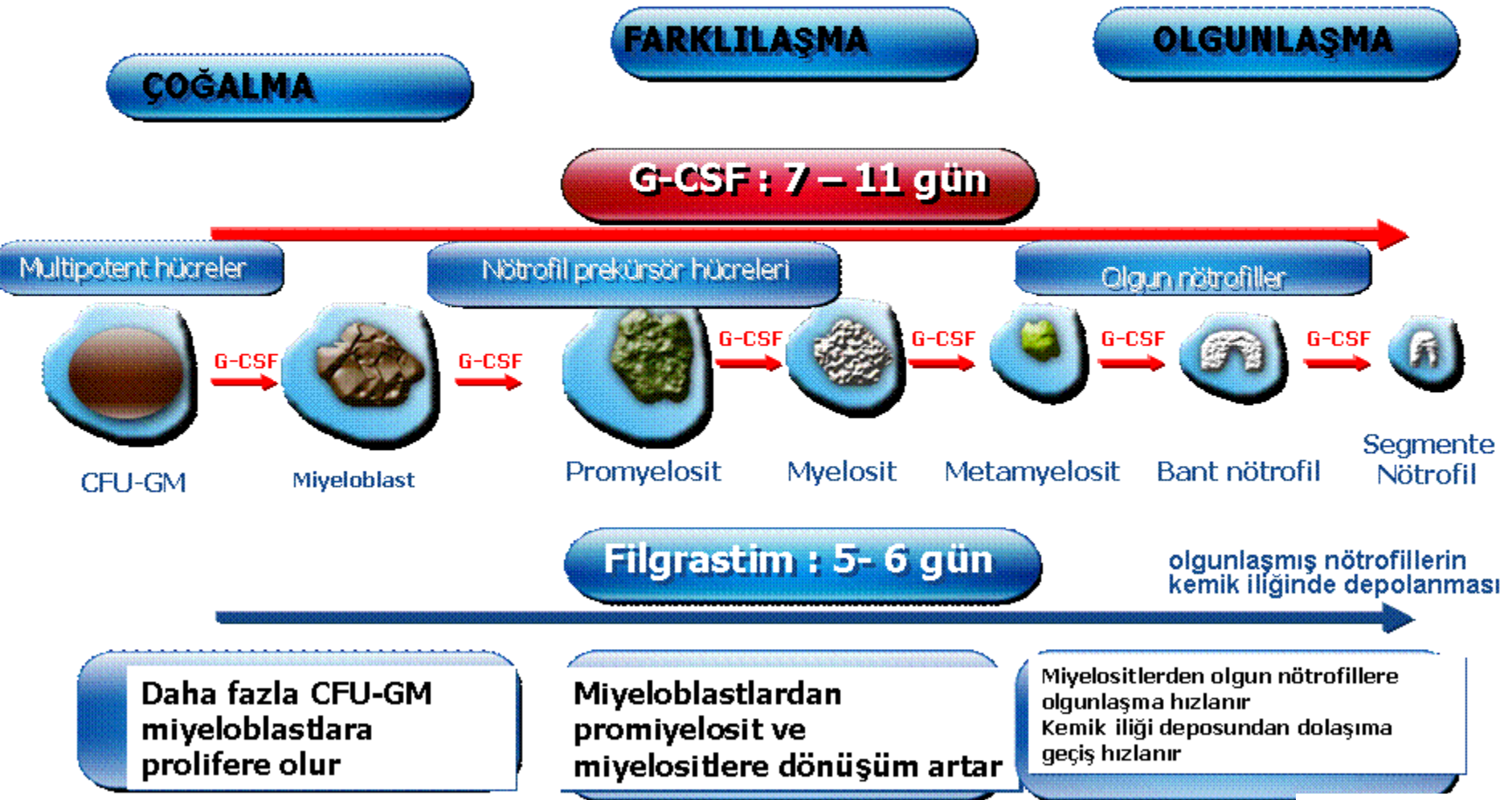


Miyeloid koloni uyarıcı faktörler Neler?

- **G-CSF**
 - **Filgrastim**
 - **Pegfilgrastim**
 - **Lenograstim**

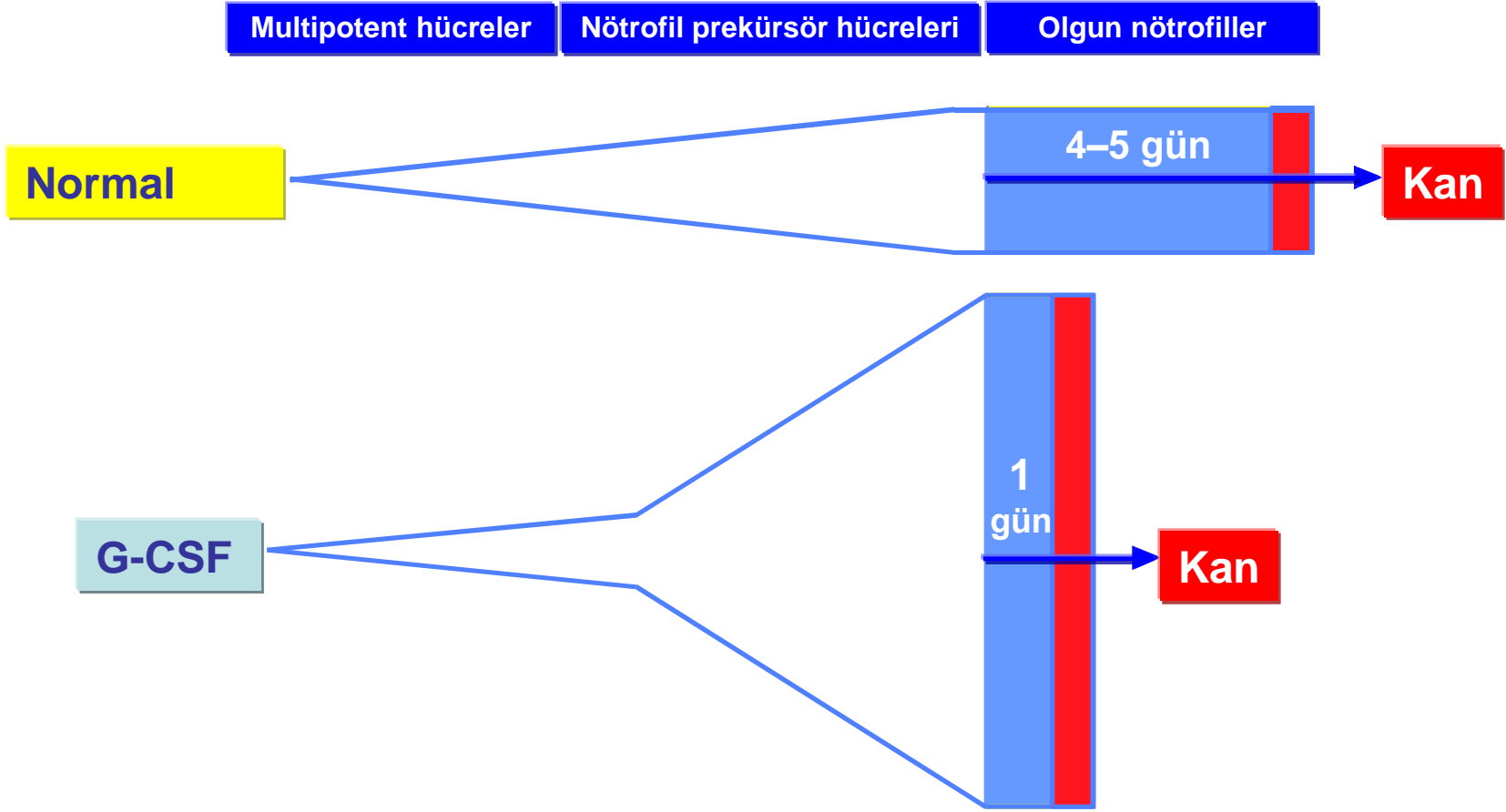


G-CSF: Nasıl etki yapıyor?



G-CSF

Nötrofil olgunlaşma süresini kısaltır



G-CSF: Hematopoez Üzerine Etkileri NELER?

- Periferik kan;
 - Nötrofil sayısını hızlı ve spesifik şekilde artırır
 - Nötrofil fonksiyonlarını artırır
 - Kemotaktik ve Fagositik aktivite artışı
- Nötropeni
 - Sıklığı
 - Ciddiyeti
 - Süresinde azalma



G-CSF kullanım alanları NELERDİR?

- Akut lösemiler
- Lenfomalar
- Kök hücre nakli
- Miyelodisplastik sendromlar
- Aplastik anemi
- Kronik nötropeniler
- Kemoterapiye bağlı nötropeni



AKUT LÖSEMİLERDE G-CSF KULLANIMI

1

AML' de CSF kullanımı: AMAÇ

- Nötropeni süresini kısaltmak
- Nötrofillerin antimikrobiyal etkisini artırmak
 - Antimikrobial fonksiyonu genişletme
- Hücreleri S-fazına sokmak (priming)
- Anti-lösemik etkiden faydalanmak
- Lösemik hücreleri farklılaştırmak (diferansiasyon)
- Kök hücreleri korumak

Granulocyte Colony-Stimulating Factor After Intensive Consolidation Chemotherapy in Acute Myeloid Leukemia: Results of a Randomized Trial in the Groupe Ouest-Est Léucémies Myéloblastiques

By J.L. Harousseau, M. Beldjord, M. Hulin, M. Lhote, M. Billaud, M. Guilhot, P.Y. Le Prise, J.F. Abgrall, M. Durrig, M. Audhuy, and E. Solary

GOELAM ÇALIŞMASI: G-CSF alanlarda;
Nötropeni süresi daha kısa
Hospitalizasyon süresi daha az
Antibiyotik kullanma süresi daha kısa
Antifungal kullanma süresi daha kısa

of patients who achieved complete remission (CR). Patients who did not achieve CR after induction chemotherapy were randomized to receive G-CSF (100 patients) or no G-CSF (100 patients) after two courses of ICC (ICC 1, high-dose cytarabine plus mitoxantrone; ICC 2, amsacrine plus cytarabine plus etoposide). G-CSF (filgrastim) was administered from the day after chemotherapy until granulocyte recovery at a daily dose of 5 µg/kg.

Results: In the G-CSF group, the median duration of neutropenia ($< 0.5 \times 10^9/L$) was dramatically reduced, both after ICC 1 (12 v 19 days, $P < .001$) and after ICC 2 (20 v 28 days, $P < .001$). The median duration of

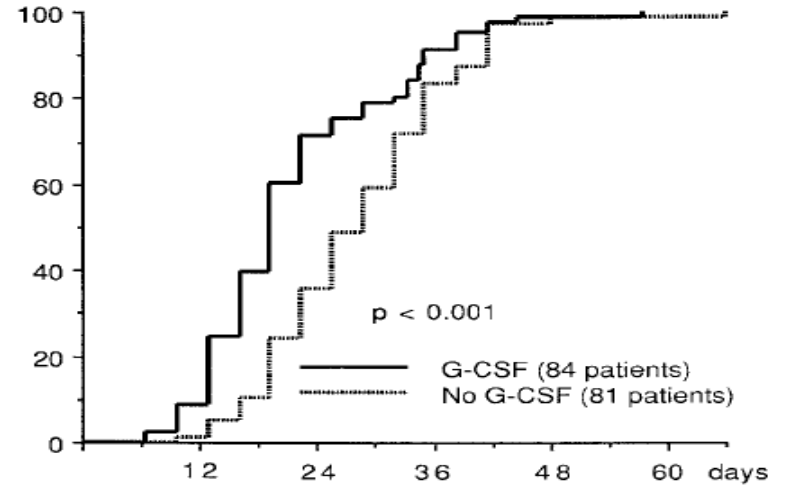
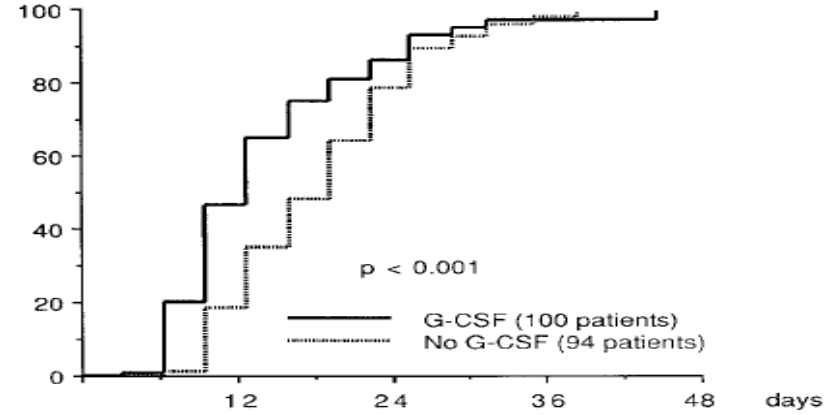
hospitalization was also significantly shorter in the G-CSF group (24 v 27 days after ICC 1, $P < .001$; 29 v 34 days after ICC 2, $P < .001$). The median duration of intravenous antibiotics was significantly reduced after ICC 1 and ICC 2, and the median duration of antifungal therapy was significantly reduced after ICC 1. However, the incidence of microbiologically documented infections, the toxic death rate, the 2-year disease-free survival, and the 2-year overall survival were not affected by G-CSF administration. Moreover, the median interval between ICC1 and ICC2 was reduced by only 2 days, and the number of patients undergoing ICC2 was not increased in the G-CSF arm.

Conclusion: G-CSF should be administered routinely after ICC to reduce the duration of neutropenia and hospitalization. However, G-CSF did not seem to significantly increase the feasibility of this two-course program or modify overall outcome.

J Clin Oncol 18:780-787. © 2006 by American Society of Clinical Oncology.

GOELAM çalışması: Sonuç

- G-CSF;
- Nötropeni ve Hospitalizasyon süresini azaltmak için rutin olarak uygulanmalıdır.



blood

1997 90:

A Randomized, Double-Blind Study of Filgrastim in Remission Induction With De Novo Acute Myeloid Leukemia

Gerhard Heil, Dieter Hoelzer, J. H. J. Noens, Jeff Szer, Armand J. Valleron, Luc

Study of Filgrastim in Remission Induction With De Novo Acute Myeloid Leukemia for Adults

Papa, Luc

The safety and efficacy of filgrastim in the induction of remission in patients with de novo acute myeloid leukemia (AML) was evaluated in a randomized, double-blind, controlled trial. The overall complete remission rate was 43% (95% CI, 34 to 52) in the filgrastim group and 34% (95% CI, 25 to 43) in the placebo group. The median follow-up of 24 months (95% CI, 18.2 to 29.8) and the median overall survival was 10 months (95% CI, 8.7 to 10.8) in the filgrastim group and 13 months (95% CI, 12.2 to 14.6) in the placebo group. These differences were not statistically significant. Patients receiving filgrastim experienced neutrophil recovery

more rapidly after induction 1 than those receiving placebo ($P = .001$). This was accompanied by reductions in the duration of fever (7 v 8.5 days; $P = .009$), parenteral antibiotic use (15 v 18.5 days; $P = .0001$), and hospitalization (20 v 25 days; $P = .0001$). Similar reductions were seen after induction 2 and the consolidation courses. There was a significant reduction in the number of patients requiring systemic antifungal therapy in the filgrastim group during induction treatment (34% v 43%; $P = .04$). In conclusion, filgrastim is safe in that it had no negative impact on the prognosis of the AML patients. In addition, it effectively reduced the duration of neutropenia, leading to significant clinical benefits by reducing the duration of fever; requirement for parenteral anti-infectives, specifically amphotericin B; and the duration of hospitalization.

© 1997 by The American Society of Hematology

**AML hastalarında güvenli
Prognozda herhangi bir negatif etkisi yok
Nötropeni iyileşme süresini kısaltmakta
Ateş süresi daha düşük
Antibiyotik ihtiyacı daha az
Antifungal ihtiyacı daha az
Hospitalizasyon süresi daha az**

Sonuçlar:

- Filgrastim alan hastalarda, indüksiyon 1' de plaseboya kıyasla nötrofil iyileşmesi 5 gün daha erken görülmüştür ($p < 0.0001$).

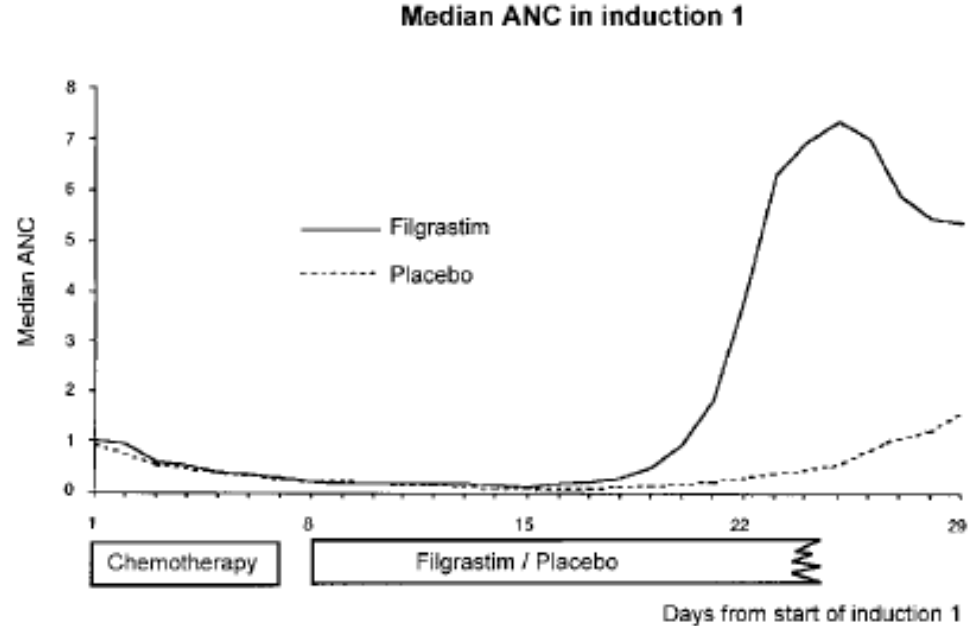


Fig 4. Median absolute neutrophil count ($\times 10^9/L$) per day starting from day 1 of the first induction course. Filgrastim was administered for a median of 13 days and placebo for a median of 20 days. There was no detectable effect of filgrastim on median absolute neutrophil count until day 17/18.

Yaşlı AML: G-CSF kullanımı

Leukemia (1996) 10, 32-39
© 1996 Stockton Press All rights reserved 0887-6924/96 \$12.00

Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in elderly patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia

PG Maslak¹, MA Weiss¹, E Berman¹, J. H. Goldstein¹, and J. S. Neuberg¹

¹Leukemia Service, Division of Hematology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, USA and ²Department of Biostatistics, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, USA

YAŞLI AML' de;

Nötropeni iyileşme süresini anlamlı düzeyde düşürmekte

Toksositeye bağlı ölüm oranı daha düşük

...sonra, 10µ/kg/gün IV filgrastim başlanmış
...storik kontrol grubu (n=28) ile karşılaştırma

G-CSF: Hastane kalış süresi

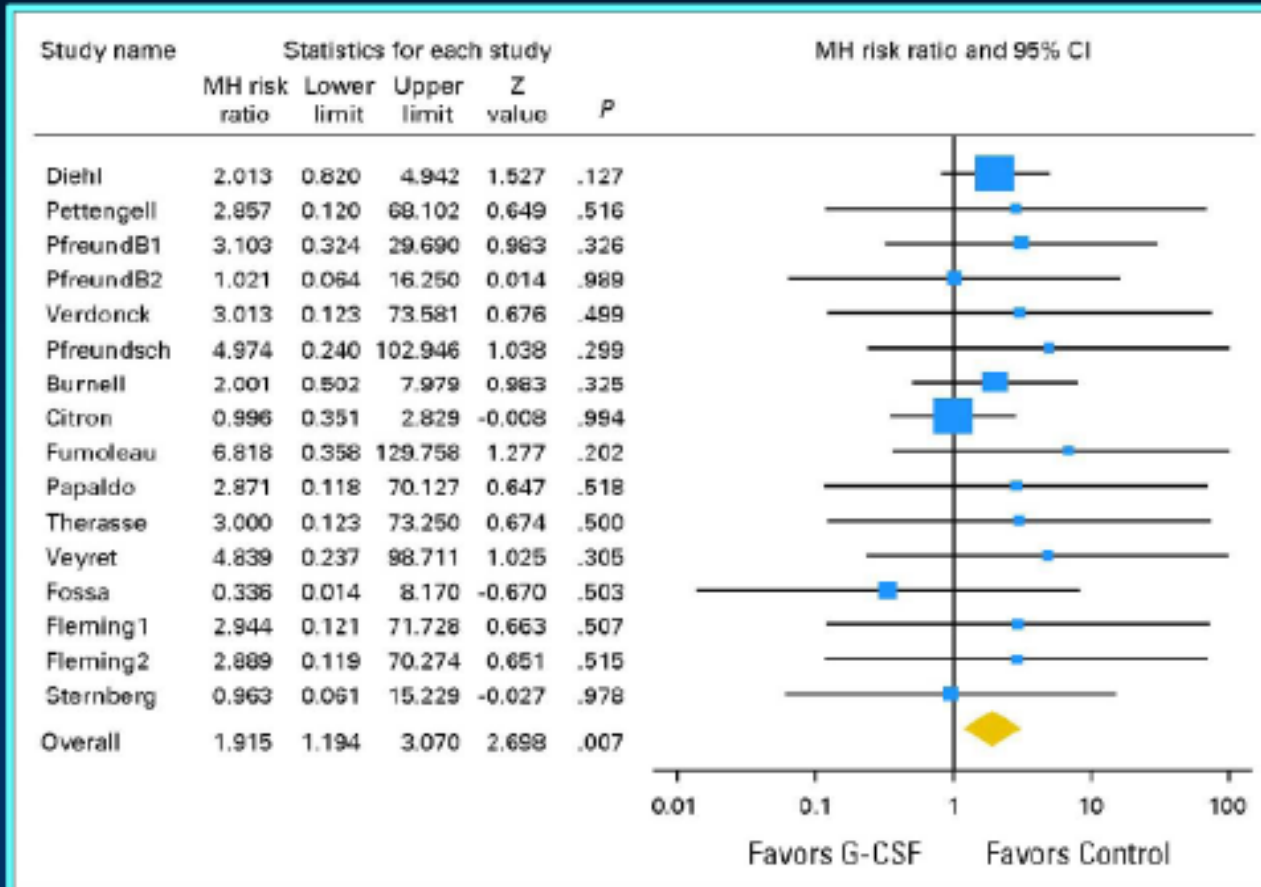
AML'de G-CSF'nin hastanede kalış süresini azalttığına ilişkin kontrollü çalışmalar

Yazar	Randomize edilen hasta	Büyüme faktörü	G-CSF (gün)	Hastane kalış süresi, median Kontrol (gün)	p	
Rowe ¹⁸	124		36	38	.29	
Stone ¹⁹	388		28	30	.11	
Heil ²⁰	500	GM-CSF	25	30	.0001	
			After induction and consolidation	42	55	.0001
Godwin ²¹	100		After induction	29	29	.27
Lowermeyer ²²	100	GM-CSF	During and after induction	32.5	32	.87
Witz ²⁵	100	GM-CSF	During and after induction	30	33	.10
Present study	100	G-CSF	After consolidation	53	61	<.001

7 çalışmanın 3'ünde hastanede kalış süresi kısalmaktadır

Kemoterapi ve G-CSF ile AML veya MDS ve Mortalite: RCT Meta Analizi

G-CSF Kemoterapi Desteği ile Kontrolün Karşılaştırıldığı AML veya MDS RR'si

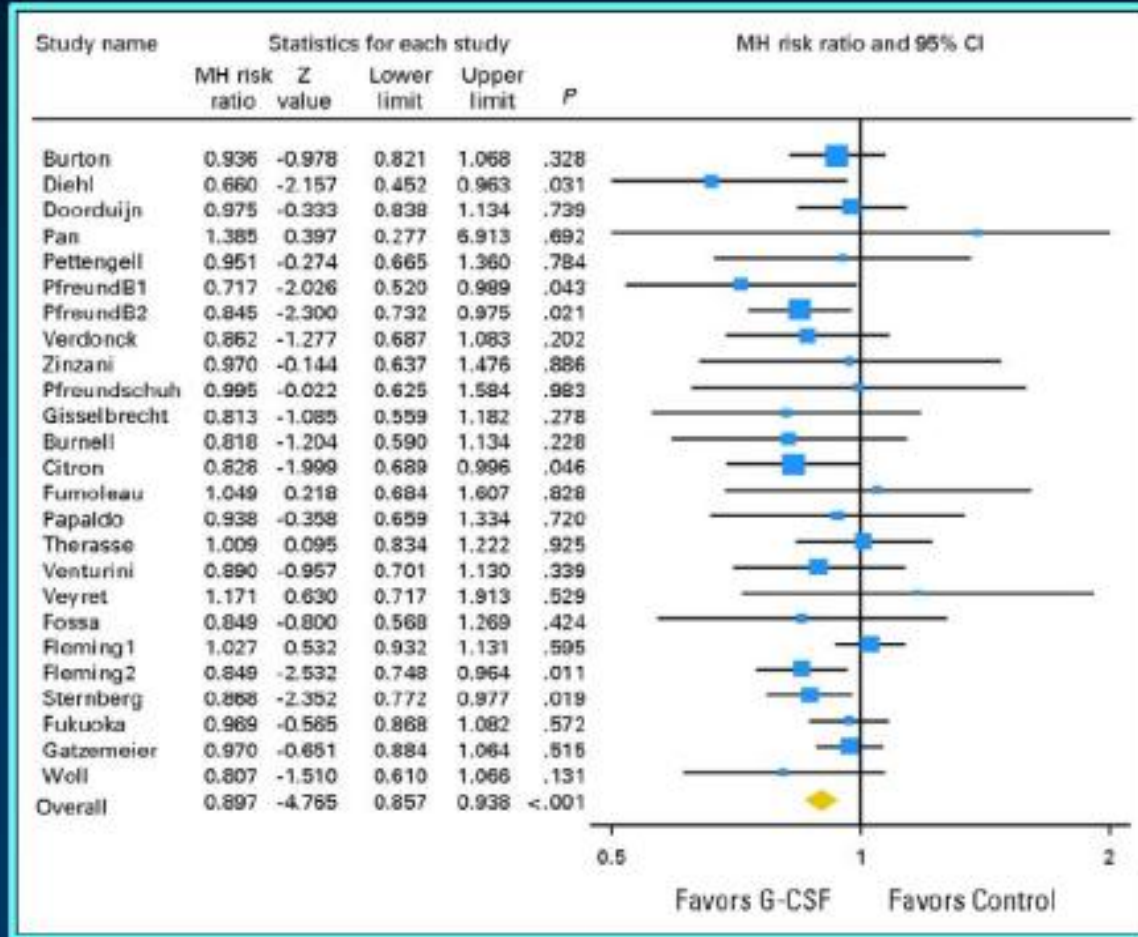


Lyman, G. H. et al. J Clin Oncol; 28:2914-2924 2010

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

Kemoterapi ve G-CSF ile AML veya MDS ve Mortalite: RCT Meta Analizi

G-CSF Kemoterapi Desteği ile Kontrolün Karşılaştırıldığı Tüm Nedenlere Bağlı Mortalite RR'si



Lyman, G. H. et al. J Clin Oncol; 28:2914-2924 2010

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

Akut lösemi ve G-CSF: SONUÇ

- **Nötropeni süresi= 2-8 gün kısalmakta**
- **Morbidite = İndüksiyon sırasında azalmakta (6/16)**
- **KT etkinliği = artırdığı konusunda yeterli veri yok**
- **Yanıt oranı = anlamlı katkısı yok**
- **Sağkalım = DFS ve OS avantajı yok**
- **Nüks = Lösemik büyümeyi veya relapsı artırmıyor**
- **Kullanma süresi = En iyi başlama zamanı KT 10-14. günleri**



LENFOMALARDA G-CSF KULLANIMI

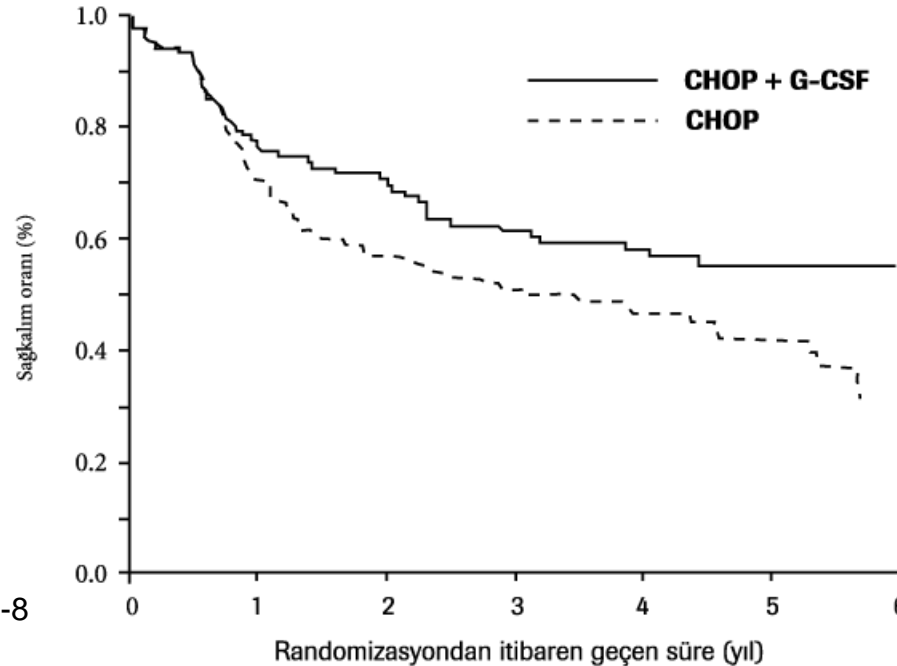
CHOP is superior to CNOP in elderly patients with aggressive lymphoma while outcome is unaffected by filgrastim treatment: results of a Nordic Lymphoma Group randomized trial

BLOOD, 15 MAY 2003 • VOLUME 101, NUMBER 10

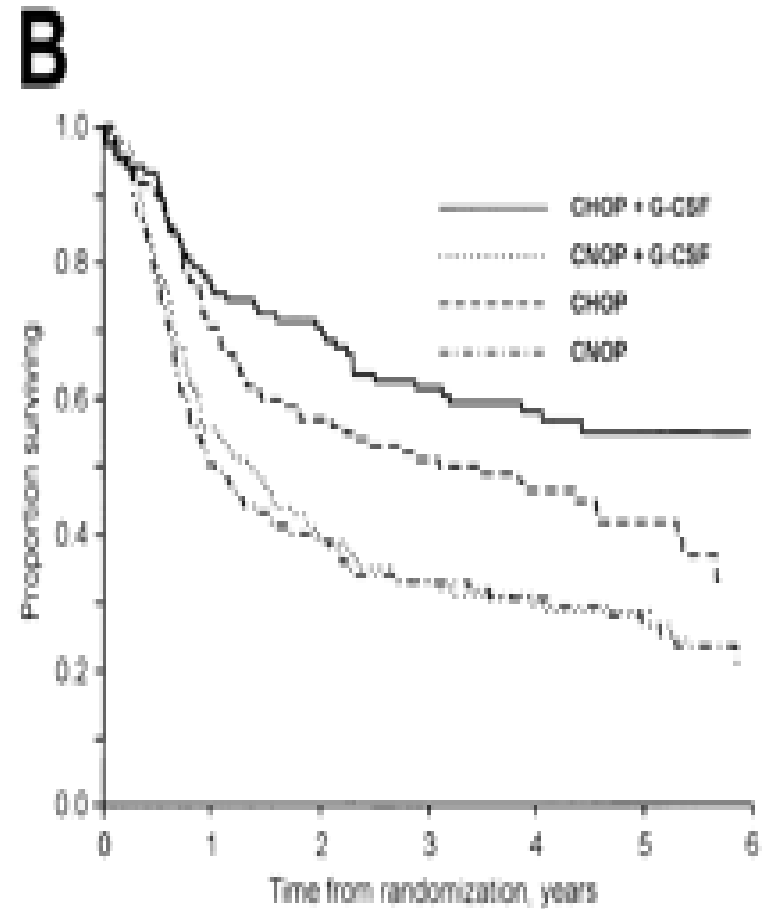
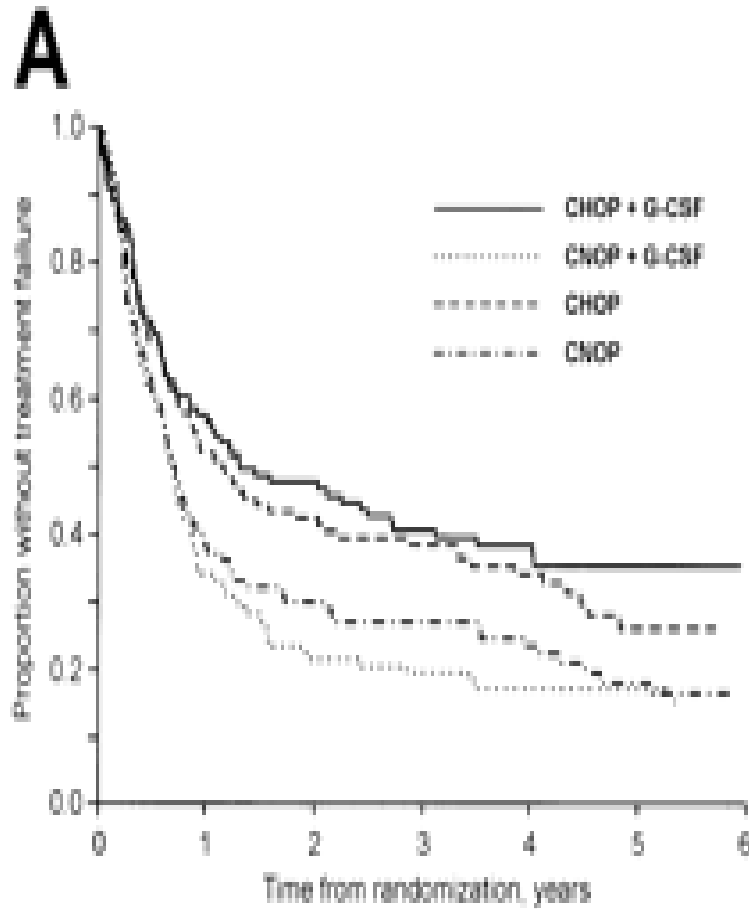
Eva Ösby, Hans Hagberg, Stein Kvaløy, Lasse Teerenhovi, Harald Anderson, Eva Cavallin-Ståhl, Harald Holte, John Myhre, Hannu Pertovaara, and Magnus Björkholm, for the Nordic Lymphoma Group (NLG)

- Agresif Lenfomalılar üzerinde yapılan randomize çalışma
- CHOP + filgrastim alanlarda sağkalım oranları sadece CHOP alan hastalardan daha yüksek

n=455	CHOP + filgrastim	CHOP	p
Sağkalım (3yıl)	%61	%51	0,045



G-CSF: Tedavi başarısızlığına kadar geçen süre ve toplam sağkalım



G-CSF: Nötropeni ve FEN ilişkisi

	CHOP+ Filgrastim %	CHOP %	p
Şiddetli nötropeni MNS<0.5X10 ⁹ /L	55	89	<0,001
Febril nötropeni MNS<0.5X10 ⁹ /L	34	50	<0,001

- Şiddetli nötropeni ve FEN oranları CHOP+filgrastim alan hastalarda, CHOP alan hastalardan anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur.

Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma (Review)

Bohlius J, Herbst C, Reiser M, Schwarzer G, Engert A



This is a reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2008, Issue 4

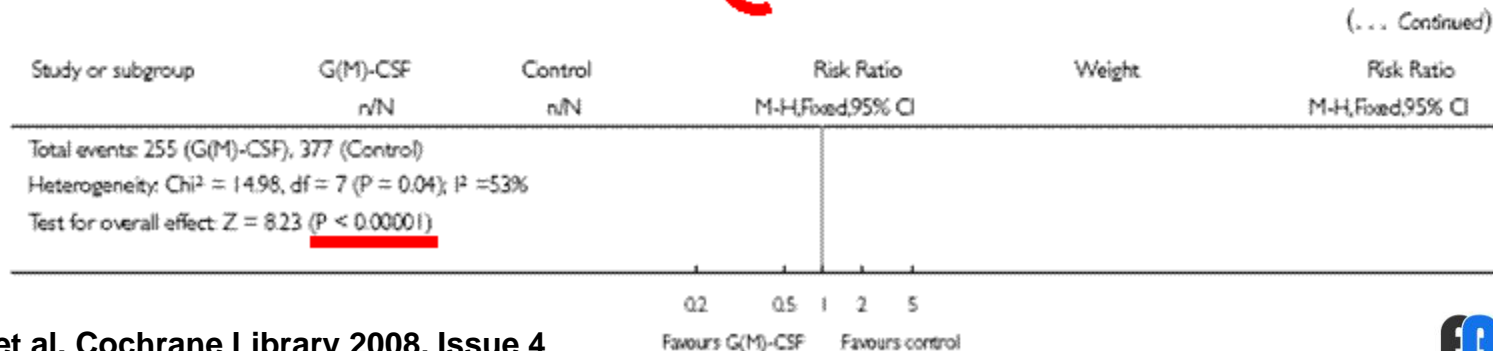
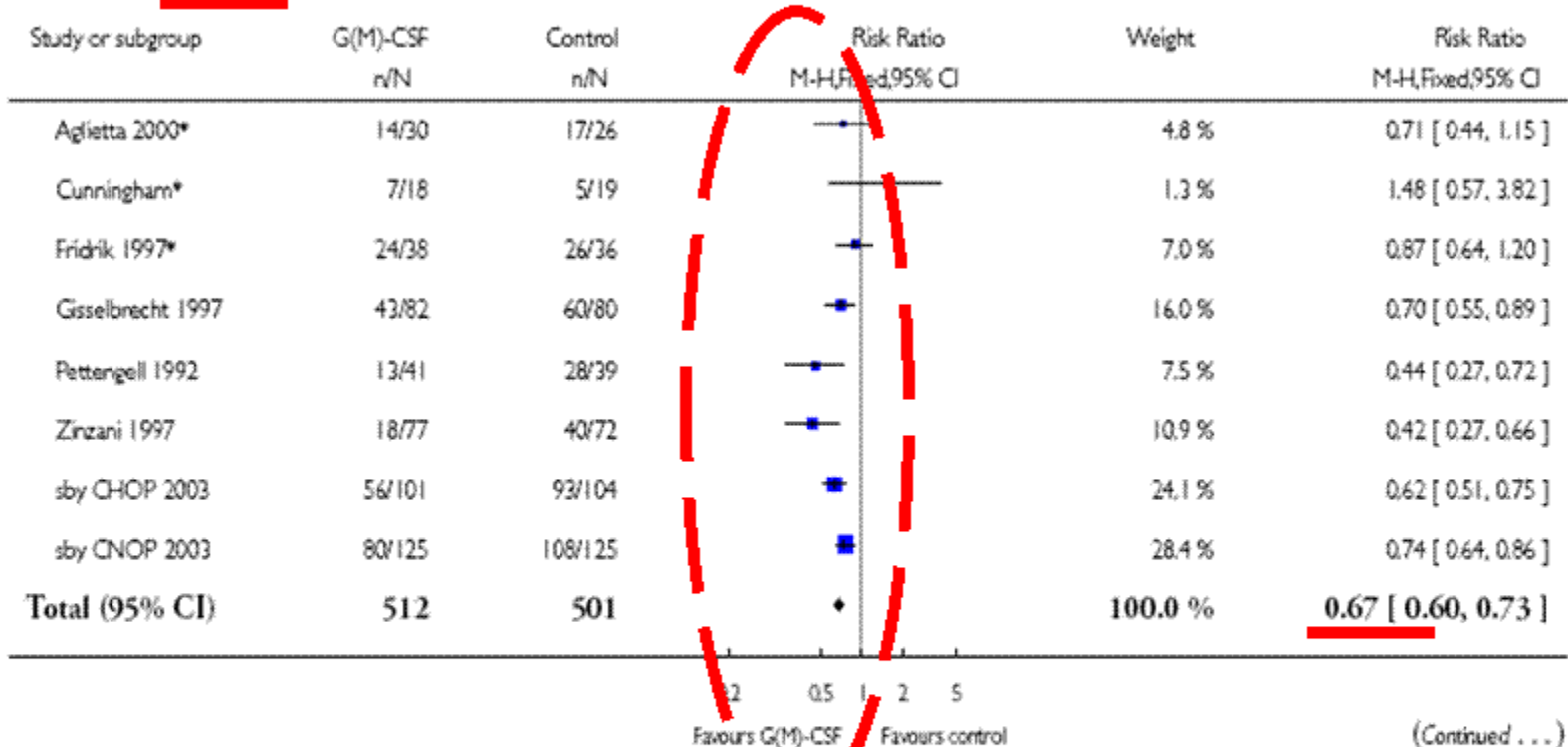
<http://www.thecochranelibrary.com>

Analysis 1.3. Comparison 1 G-CSF/GM-CSF versus control, Outcome 3 Neutropenia.

Review: Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma

Comparison: 1 G-CSF/GM-CSF versus control

Outcome: 3 Neutropenia

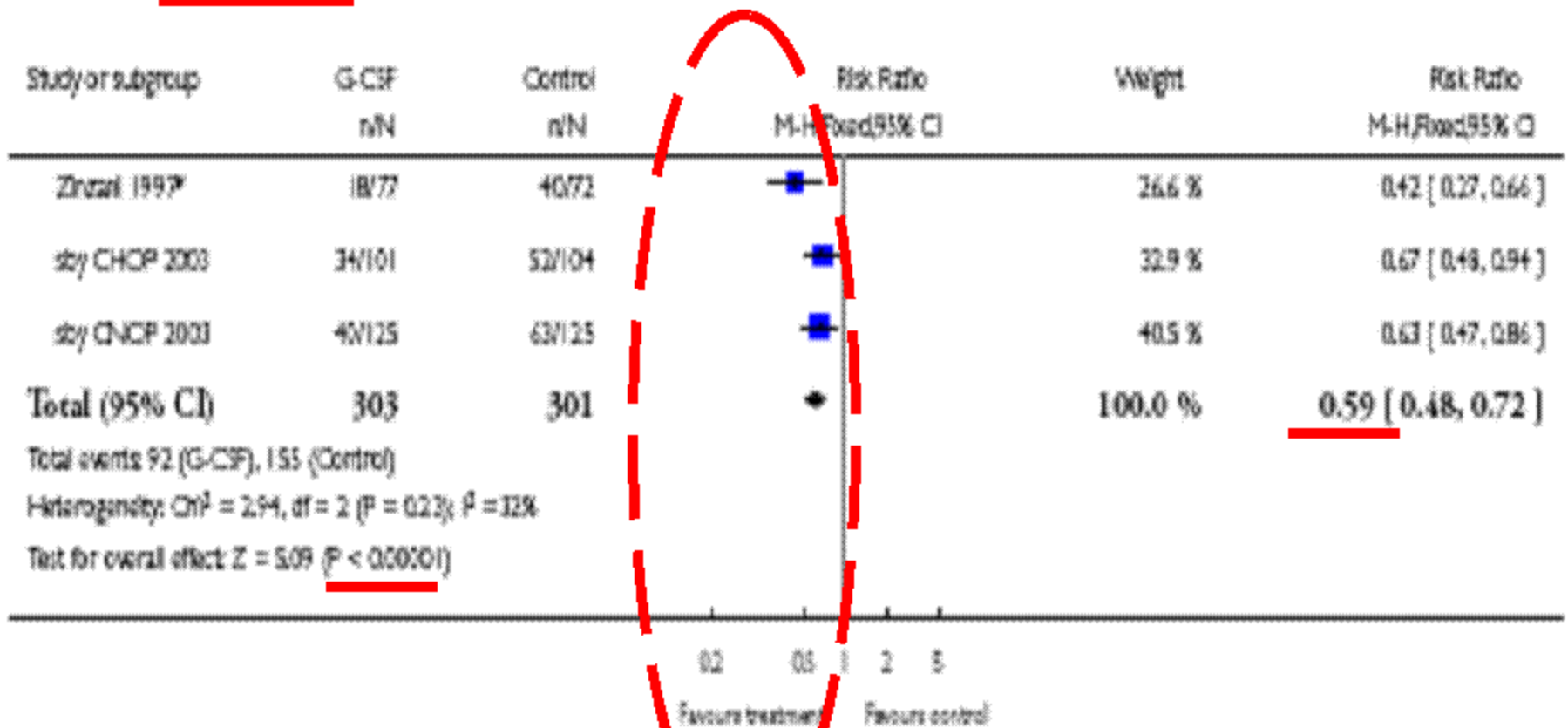


Comparison 1 G-CSF/GM-CSF versus control, Outcome 5 Febrile Neutropenia, ANC < 500.

Review: Granulocyte-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma

Comparison: 1 G-CSF/GM-CSF versus control

Outcome: 5 Febrile Neutropenia, ANC < 500

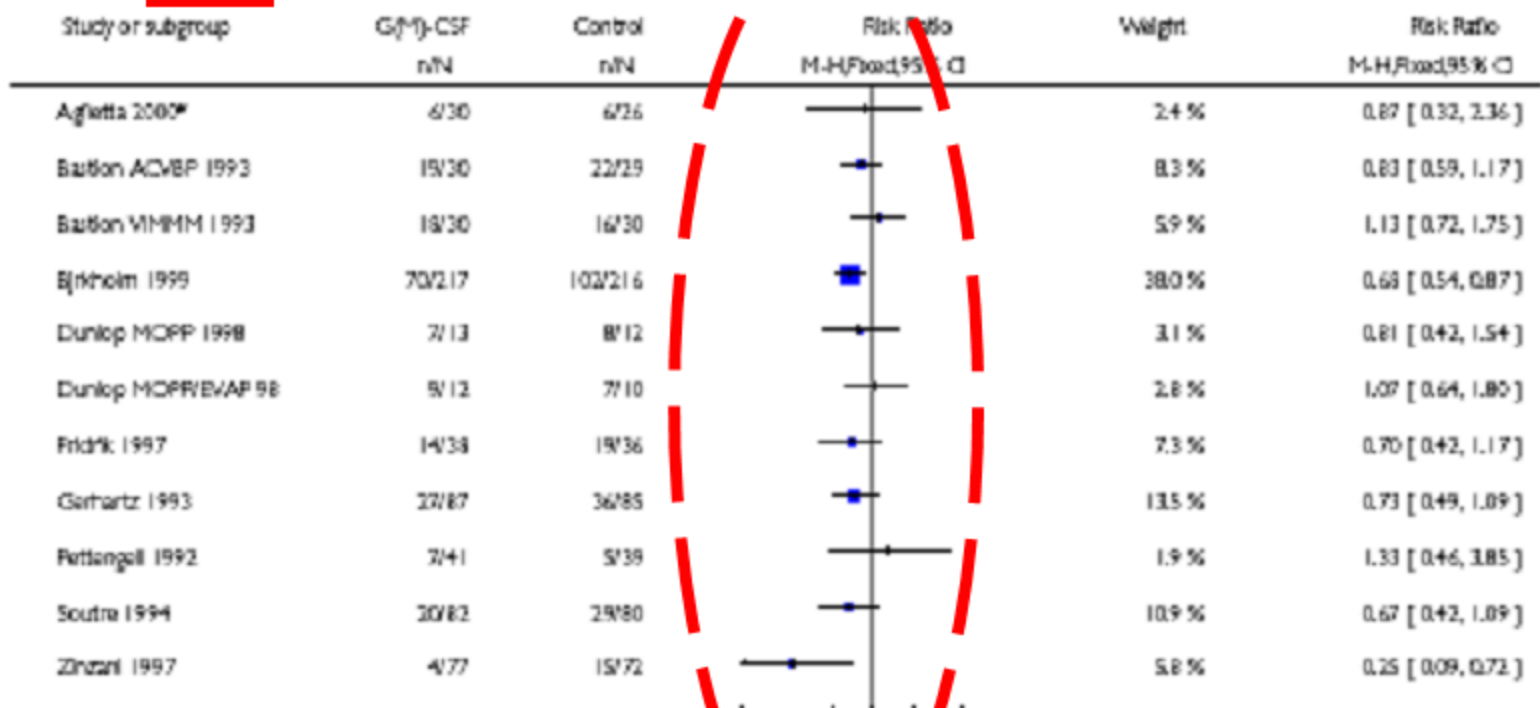


Analysis 1.6. Comparison 1 G-CSF/GM-CSF versus control, Outcome 6 Infection.

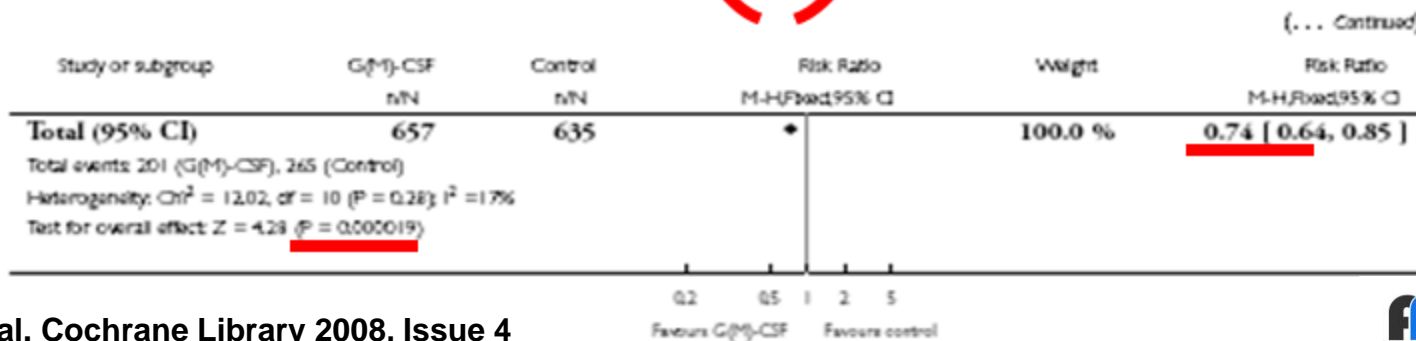
Review: Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma

Comparison: 1 G-CSF/GM-CSF versus control

Outcome: 6 Infection



(Continued ...)



Lenfomalarda G-CSF kullanımı META ANALİZ

- Farklılık yok;
 - Tam yanıt
 - $RR= 1.03$; $95\%CI= 0.95-1.10$
 - Toplam sağkalım
 - Yaşam kalitesi



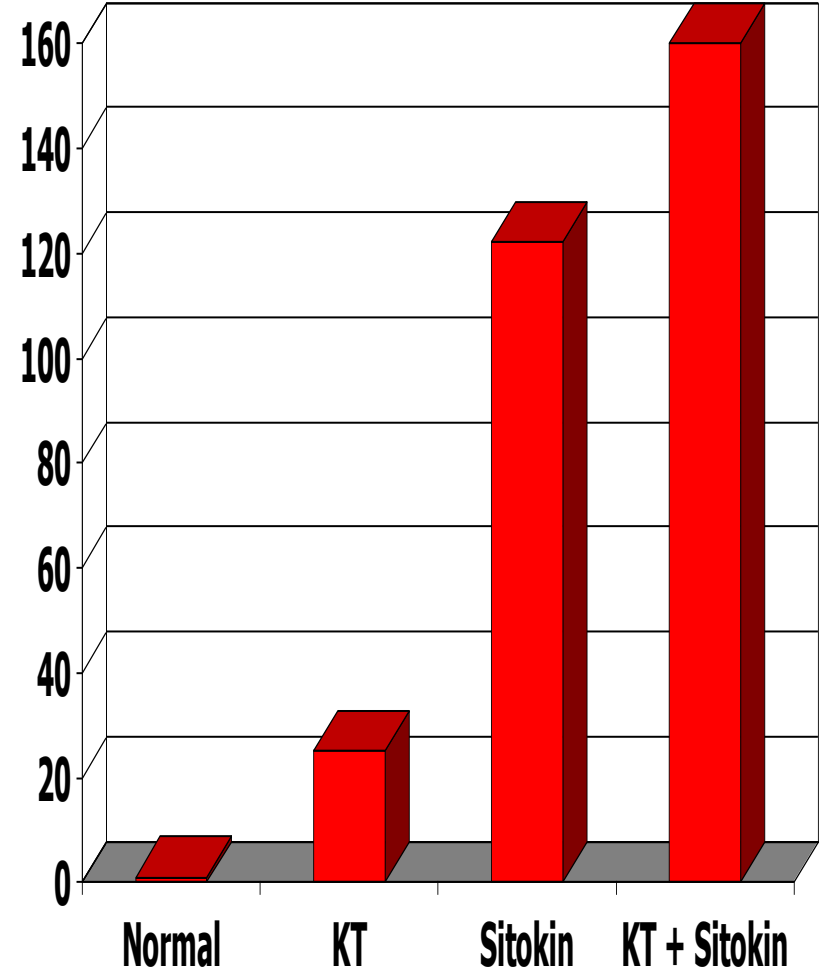
KÖK HÜCRE NAKLİNDE G-CSF KULLANIMI

G-CSF: KHT' de kullanımı AMAÇ

- Kök hücre mobilizasyonunu sağlamak
- Nötrofil iyileşmesini sağlamak
- Graft yetmezliğini engellemek

Kök Hücre Mobilizasyon metotları nelerdir?

- Mobilizasyon protokolleri:
 - **Kemoterapi:**
 - Periferik kanda kök hücre konsantrasyonunu **20-25** kat artırır
 - Siklofosfamid
 - Etoposit
 - Siklofosfamid + Etoposit
 - **Sitokin (G-CSF)**
 - Filgrastim
 - Lenograstim
 - **Kombinasyon (Kemoterapi + sitokin):**
 - Periferik kanda kök hücre konsantrasyonunu **100-160** kat artırır

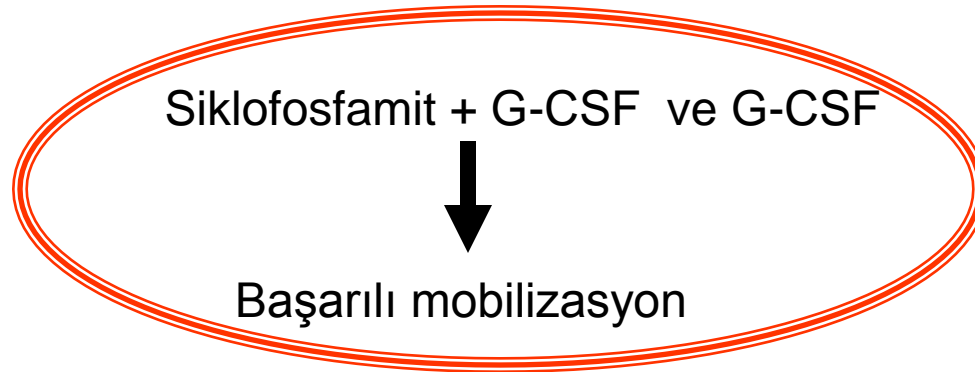


Altuntas F, et al. Autologous Peripheral Blood Progenitor Cell Collection. Transfus Apher Sci 2007;36(2):159-67

TRANSFUSION AND APHERESIS SCIENCE

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



Allogeneik periferik kök hücre aferezinde **G-CSF** dozu nedir?

Filgrastim;

- Doz= 2x 5 µg/kg/gün
- Süre= 5-7 gün
- Yol= SC

PERİFERİK KÖK HÜCRE
MOBİLİZASYONU



Yrd. Doç. Dr. Sibel Kavukçu

Doç. Dr. Fevzi Altuntaş

Prof. Dr. Osman İnan

Otolog periferik kök hücre aferezinde **G-CSF** dozu nedir?

- **Tek başına filgrastim;**
 - Doz = 10 µg/kg/gün
 - Süre = 5-7 gün
 - Yol = SC
- **Kemoterapi+ filgrastim;**
 - Doz = 10 µg/kg/gün
 - Süre = 10-18 gün
 - Yol = IV

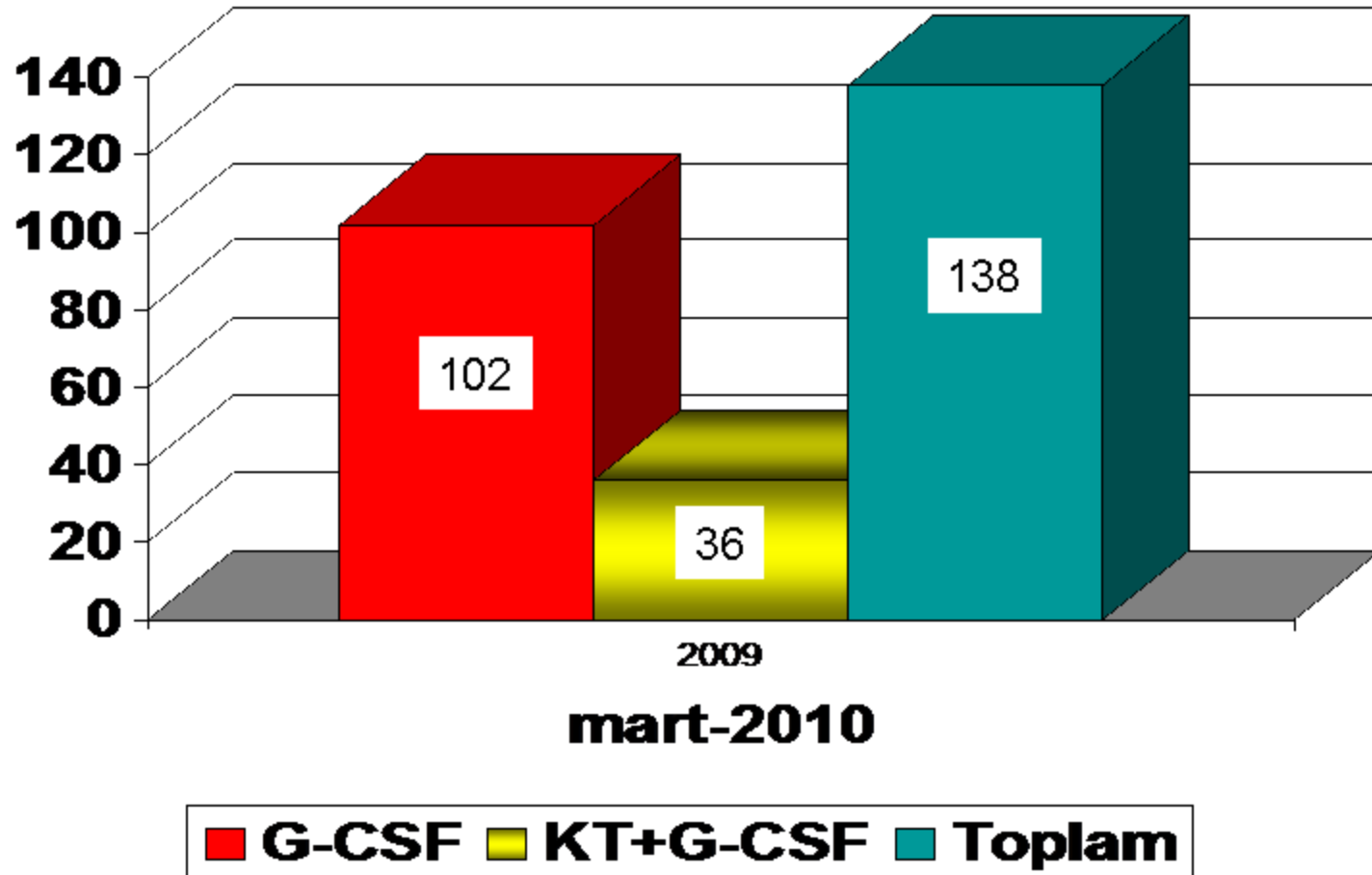
PERİFERİK KÖK HÜCRE
MOBİLİZASYONU



Yrd. Doç. Dr. Sibel Kavukçu
Doç. Dr. Fevzi Altıntaş
Prof. Dr. Osman İlhan

Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Kök Hücre Nakli Merkezi : **Mobilizasyon rejimleri**



Treatment With Granulocyte Colony-Stimulating Factor After Allogeneic Bone Marrow Transplantation for Acute Leukemia Increases the Risk of Graft-versus-Host Disease and Death: A Study From the European Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation

Olle Ringdén, Myriam Labopin, Norbert-Claude Gahr, Ellane Gluckman, Jules Reiffers, William Arcese, Catherine Condonnier, and Francesco Frasson

Purpose

Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) is commonly used after bone marrow transplantation (BMT) to shorten the time to neutrophil engraftment. We evaluated the effect of G-CSF on the time to neutrophil engraftment, graft-versus-host disease (GVHD), and overall survival (OS) in a population of patients receiving peripheral blood stem cell transplantation (PBSC).

Patients

We analyzed 1,011 patients receiving peripheral blood stem cell transplantation (PBSC) and reported the findings to the European Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. In the BMT and PBSC patients, 501 (28%) received G-CSF within the first 14 days after the transplantation. We used a multivariate proportional hazards model.

Patients receiving G-CSF had a faster engraftment of absolute neutrophils greater than $50 \times 10^9/L$ ($P < .001$). However, the time to platelet engraftment ($> 50 \times 10^9/L$) was slower ($P < .001$). In the BMT patients, the incidence of GVHD grades II to IV was $50\% \pm 5\%$ ($\pm 95\% \text{ CI}$) in the G-CSF group compared with $35\% \pm 3\%$ ($\pm 95\% \text{ CI}$) in the controls (relative risk [RR], 1.33; $P = .007$, in the multivariate analysis). In the PBSC patients, the incidence of GVHD was also increased (RR, 1.29; $P = .03$). G-CSF was associated with an increase in infection-related mortality (TRM; RR, 1.73; $P = .00016$) and had no effect on relapse but reduced overall survival (RR, 0.59; $P < .0001$) and leukemia-free survival rates (LFS; RR, 0.64; $P = .0003$). No such effects of G-CSF were seen in patients receiving PBSC.

Conclusion

After BMT, platelet engraftment was delayed, and GVHD and TRM were increased. Survival and LFS were reduced. This suggests that G-CSF should not be given shortly after BMT.

KİT sonrası G-CSF kullanımı ile;
PLT engraftmanı geçikmekte;
GVHH ve TRM artmakta
OS ve LFS azalmakta

Myeloid Growth Factors Should Not Be Administered Routinely After Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation

Jayesh Mehta, Journal of Clinical Oncology 2004;22 (21):4429-4430

- Recent analysis from the EBMT and the accompanying meta-analysis do not support the routine use of G-CSF after allo-BMT to accelerate neutrophil recovery. The meta-analysis showed no difference in outcome in patients receiving G-CSF. However, neither the meta-analysis nor the EBMT data support the routine use of GM-CSF after allo-BMT, nor of the use of either agent in patients with GVHD.
- Our own experience with molgramostim in patients with GVHD, including in a subsequent randomized trial, and the EBMT data do not suggest any survival benefit must be considered as a question.
- Should myeloid growth factors be used when stem cells are derived from BM or PB? We have found that the use of G-CSF after allo-BMT correlates strongly with adverse outcome in patients with GVHD. These data suggest that the most appropriate use of G-CSF is in patients with lower leukocyte counts than in those with GVHD. These data suggest that the most appropriate use of G-CSF is in patients with leukopenia persisting for 3 weeks after transplantation. If the total leukocyte count is $0.2 \times 10^9/L$ on day 14 or $0.3 \times 10^9/L$ on day 16, G-CSF should be administered. These data suggest that the most appropriate use of G-CSF is in patients with leukopenia persisting for 3 weeks after transplantation. If the total leukocyte count is $0.2 \times 10^9/L$ on day 14 or $0.3 \times 10^9/L$ on day 16, G-CSF should be administered. These data suggest that the most appropriate use of G-CSF is in patients with leukopenia persisting for 3 weeks after transplantation. If the total leukocyte count is $0.2 \times 10^9/L$ on day 14 or $0.3 \times 10^9/L$ on day 16, G-CSF should be administered.
- It is important to note that there is no evidence to support the routine use of myeloid growth factors after allogeneic transplantation of BM-derived stem cells. The use of myeloid GFs should be confined to patients experiencing severe neutropenia after allo-BMT. Is there a place for a controlled study of the use of myeloid Gs after allo-BMT, performed only in patients with methotrexate-containing GVHD prophylaxis to demonstrate their safety (or, unhappily, the lack of it)?

KHT sonrası 14-22 günler arası lokosit sayısı düşük olanlarda TRM daha yüksek
KHT sonrası 14.günde lokosit sayısı 200/uL, 16.günde ise 300/uL altında ise G-CSF başla
Lokosit sayısı 500/uL üzerinde olunca kes

Graft-Versus-Host Disease

The effect of hematopoietic growth factors on the risk of graft-vs-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a meta-analysis

VT Ho¹, NQ Mirza², D del Junco³, T Okamura¹ and D Prasad¹

¹Baylor College of Medicine, Center for Cell and Gene Therapy, Houston, TX, USA; ²University of Texas School of Public Health, Houston, TX, USA; and ³the University of Texas School of Public Health, Houston, TX, USA

- The effect of hematopoietic growth factors on the risk of graft-versus-host disease is well recognized. Recent laboratory studies demonstrated that hematopoietic growth factors enhance T cell and dendritic cell function, but whether the effect is stronger in acute or chronic graft-versus-host disease is unclear.
- We performed a meta-analysis to evaluate the effect of hematopoietic growth factors on the risk of nonhematopoietic outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.
- A search of the literature identified 10 studies in which data were provided for cohorts receiving hematopoietic growth factors. These included nine prospective randomized studies and one case-control study comprising a total of 1198 patients.
- The relative risk of graft-versus-host disease with hematopoietic growth factor was 1.08 (p=0.48) for grades 2-4 acute graft-versus-host disease, 1.02 (p=0.87) for grades 3-4 acute GVHD, and 1.02 (p=0.87) for chronic graft-versus-host disease.
- This analysis did not show a significant change in the risk of acute or chronic GVHD after allo-HCST transplantation when hematopoietic growth factors were used to shorten the initial period of neutropenia.

Allo-KHT sonrası CSF kullanımı; akut veya kronik GVHD riskini artırmıyor

Use of CSFs after allo-SCT : A meta-analysis

- Background:** Use of CSFs accelerate the hematopoietic recovery after allo-SCT. The impact of using CSFs after allo-SCT on survival and duration of hospitalization is unclear. The primary objectives of our meta-analysis were the effect of CSFs on 100-day survival, long-term survival, and duration of hospitalization. Secondary objectives were hematopoietic recovery, GVHD, febrile neutropenia, use of antibiotics, infection related mortality, relapse rate, and DFS.
- Methods:** Data search of published studies.
- Results:** Eight randomized or controlled trials (GM-CSF = 4, GM-CSF = 4). Hematological malignancies were the underlying diseases (solid tumors). CSFs group and placebo / no treatment group were compared. Regimens, number of stem cell infused, and GVHD prophylaxis were reported.
- There was no difference in 100-day survival between the CSFs group and the placebo / no treatment group (p = 0.23). Mortality was also not different (p = 0.23).**
- Conclusion:** CSFs do not accelerate hematopoietic recovery when used after allo-SCT. There is no evidence of effect on 100-day survival or long-term survival.

**Engraftman daha hızlı
100 günlük ve uzun dönem
mortalite etkisi yok**

Impact of posttransplantation G-CSF on outcomes of hematopoietic stem cell transplantation

Hanna J. Khoury, Fausto R. Loberiza Jr, Olle Ringden, A. John Barrett, Peter Gale, Gregory A. Hale, Alvaro Urbano-Ispizua, Rodrigo Martino, Philip...

- G-CSF is often administered after hematopoietic stem cell transplantation to promote hematopoietic recovery. However, the impact of G-CSF on long-term transplant outcomes is unclear.
- We analyzed within the context of a randomized trial the impact of posttransplantation G-CSF on the outcomes of hematopoietic stem cell transplantation between 1995 and 2005.
- These included overall survival, relapse-free survival, and acute GVHD in recipients of HLA-identical PBSCs, and overall survival, relapse-free survival, and acute GVHD in recipients of HLA-identical TBSCTs.
- Outcomes were similar between the groups receiving G-CSF within 7 days of HSCT and those not receiving G-CSF.
- The neutropenic period, but did not affect days +30.
- Relapse-free survival, DFS, and OS were similar whether or not G-CSF was administered.
- Multivariate analysis showed that giving G-CSF did not affect the risk of GVHD, TRM, DFS, or OS.
- In conclusion, this study found no long-term benefit or disadvantage of giving G-CSF after hematopoietic stem cell transplantation to promote hematopoietic recovery.

Allojeneik kan kök hücre transplantasyonunda plaseboya karşı filgrastim' in (G-CSF) karşılaştırıldığı randomize çift kör çalışma

A randomized, double-blind trial of filgrastim (granulocyte colony-stimulating factor) versus placebo following allogeneic blood stem cell transplantation

Michael R. Bishop, Stefano R. Tarantolo, Robert B. Geller, James C. Lynch, Philip J. Bierman, Z. Steven Pavletic, Julie M. Vose, Susan Kruse, Suzanne P. Dix, Mary E. Morris, James O. Armitage, and Anne Kessinger

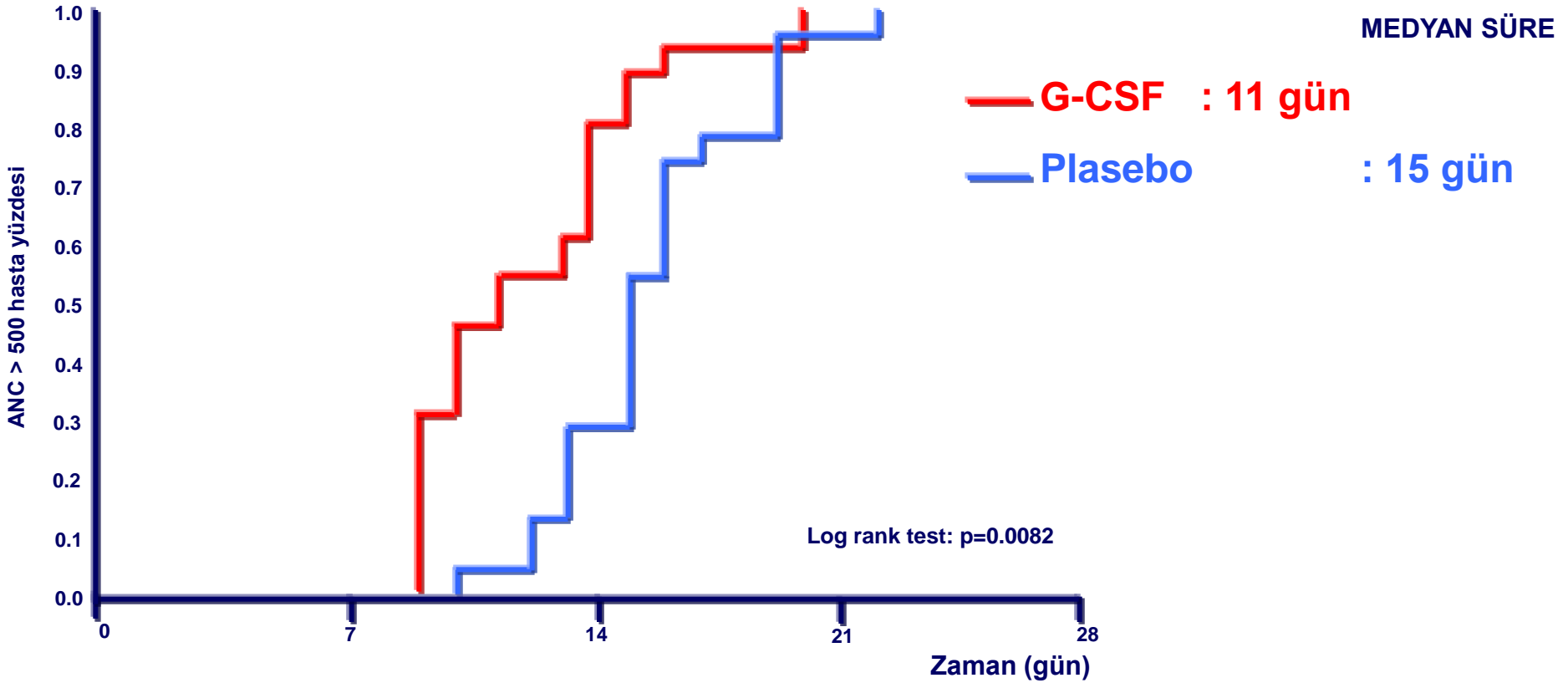
Blood. 2000;96:80-85

- Hematolojik malignitesi olan 54 hasta
- HLA uyumlu allojenik kan kök hücre transplantasyonu
- Siklofosfamid + TBI
- G-CSF: 10 µg/kg/gün sc

Bishop MR et al. Blood. 2000;96:80-85

G-CSF ile, nötrofil sayısındaki düzelmeye kadar geçen süre anlamlı olarak daha kısa olmuştur

ANC > 500 değerine kadar geçen süre



Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Prophylactic Granulocyte Colony-Stimulating Factors, Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factors, Autologous and Allogeneic Stem-Cell Transplantation

Allison Dekker, Sean Bulley, Joseph Beyersak, et al

Dökümanite infeksiyon riskini azaltıyor
Antibiyotik kullanımını azaltıyor
İnfeksiyonla ilişkili mortaliteye etkisi yok
Akut GVHH riskini artırmıyor
TRM etkisi yok

Objective: The primary objectives were to determine whether prophylactic hematopoietic growth factors (CSFs) reduce the risk of documented infections and allogeneic stem-cell transplantation (GVHD) in patients undergoing autologous and allogeneic stem-cell transplantation. Secondary objectives were to determine whether CSFs affect the duration of parenteral antibiotic therapy, infection-related mortality, acute GVHD, or treatment-related mortality.

Design: A meta-analysis of randomized controlled trials comparing random assignment between CSFs and placebo/no therapy and placebo/no therapy and CSFs before recovery of neutrophils. From 3,778 reviewed study articles, 10 trials were included based on predefined inclusion criteria. All analyses were conducted using a random-effects model.

Results: CSFs were associated with a small reduction in the risk of documented infections (relative risk [RR] 0.87; 95% CI, 0.76 to 1.00; $P = .02$) and duration of parenteral antibiotics (weighted mean difference, -1.39 days, 95% CI, -2.14 to -0.22 ; $P = .02$) but did not reduce infection-related mortality (RR, 0.76; 95% CI, 0.41 to 1.44; $P = .4$). CSFs did not increase grade 2 to 4 acute GVHD (RR, 1.03; 95% CI, 0.81 to 1.31; $P = .8$) or treatment-related mortality (RR, 1.00; 95% CI, 0.78 to 1.29; $P = .98$).

Conclusion

CSFs were associated with a small reduction in the risk of documented infections but did not affect infection or treatment-related mortality.

Table 1. Characteristics of Included Studies in the Meta-Analysis of Prophylactic G-CSF and GM-CSF

Study	Year	No. of CSFs	No. of Control	CSF Type	Day CSF Initiation*	SCT Type	Stem Cell Source	Population
Faber ⁴⁸	2005	40	38	G-CSF	+5	Auto	PBPC	Adult
Gonzalez-Vicent ²³	2004	51	66	G-CSF	+5	Auto	PBPC	Adult
Schmitz ⁴³	2004	98	94	G-CSF	+1	Auto	PBPC	Adult
Dallorso ¹⁹	2002	77	80	G-CSF	+5	Both	BM	Adult
Hornedo ²⁷	2002	29	22	G-CSF	0	Auto	PBPC	Adult
Przepiorka ⁴¹	2001	21	21	G-CSF	+1	Allo	PBPC	Adult
Bishop ¹⁸	2000	26	24	G-CSF	0	Allo	PBPC	Adult
Trigg ⁴⁶	2000	17	18	GM-CSF	0	Auto	PBPC	Pediatric
Ojeda ²⁰	1999	30	32	G-CSF	+5	Auto	PBPC	Adult
Piccinillo ²⁹	1999	6	6	G-CSF	+1	Auto	PBPC	Adult
Kawano ²⁸	1998	38	36	G-CSF	+1	Auto	PBPC	Pediatric
Lee ²¹	1998	11	12	G-CSF	+1	Auto	PBPC	Adult
Legros ²²	1997	25	25	GM-CSF	+1	Auto	PBPC	Adult
Linch ³⁴	1997	34	28	G-CSF	+1	Auto	PBPC	Adult
McQuaker ³⁶	1997	19	19	G-CSF	+1	Auto	PBPC	Adult
Greenberg ²⁵	1996	206	202	G-CSF	+1	Auto	Both	Adult
Vannucchi ¹⁷	1996	10	10	G-CSF	+1	Auto	BM	Adult
Klump ²⁰	1995	22	18	G-CSF	+1	Auto	PBPC	Adult
Nemunaitis ²⁷	1995	53	53	G-CSF	0	Allo	BM	Both
Schmitz ⁴²	1995	18	18	G-CSF	+1	Auto	BM	Adult
Gisselbrecht ²²	1994	163	163	G-CSF	+1	Both	BM	Both
Hiraka ²⁶	1994	20	20	GM-CSF	+1	Allo	BM	Both
Spitzer ⁴⁴	1994	20	20	Both	+1	Auto	PBPC	Adult
Stahel ⁴⁵	1994	14	14	G-CSF	+1	Auto	BM	Adult
De Witte ²¹	1994	17	17	GM-CSF	0	Allo	BM	Adult
Linch ²³	1994	25	25	G-CSF	+1	Both	BM	Adult
De Witte ²⁰	1994	29	28	GM-CSF	0	Allo	BM	Adult
Gorin ²⁴	1994	44	47	GM-CSF	0	Auto	BM	Both
Gulati ⁵	1992	12	12	GM-CSF	0	Auto	BM	Adult
Khouri ¹²	1992	30	31	GM-CSF	+1	Auto	BM	Adult
Chambers ¹³	1992	41	40	GM-CSF	0	Auto	BM	Adult
Chambers ¹³	1991	NA	NA	G-CSF	+1	Allo	BM	Adult
Chambers ¹³	1991	65	63	GM-CSF	0	Auto	BM	Both
Chambers ¹³	1990	20	20	GM-CSF	+0	Allo	BM	Adult

CSF; KHT' nin 0 ile +5 günleri arasında başlanmakta

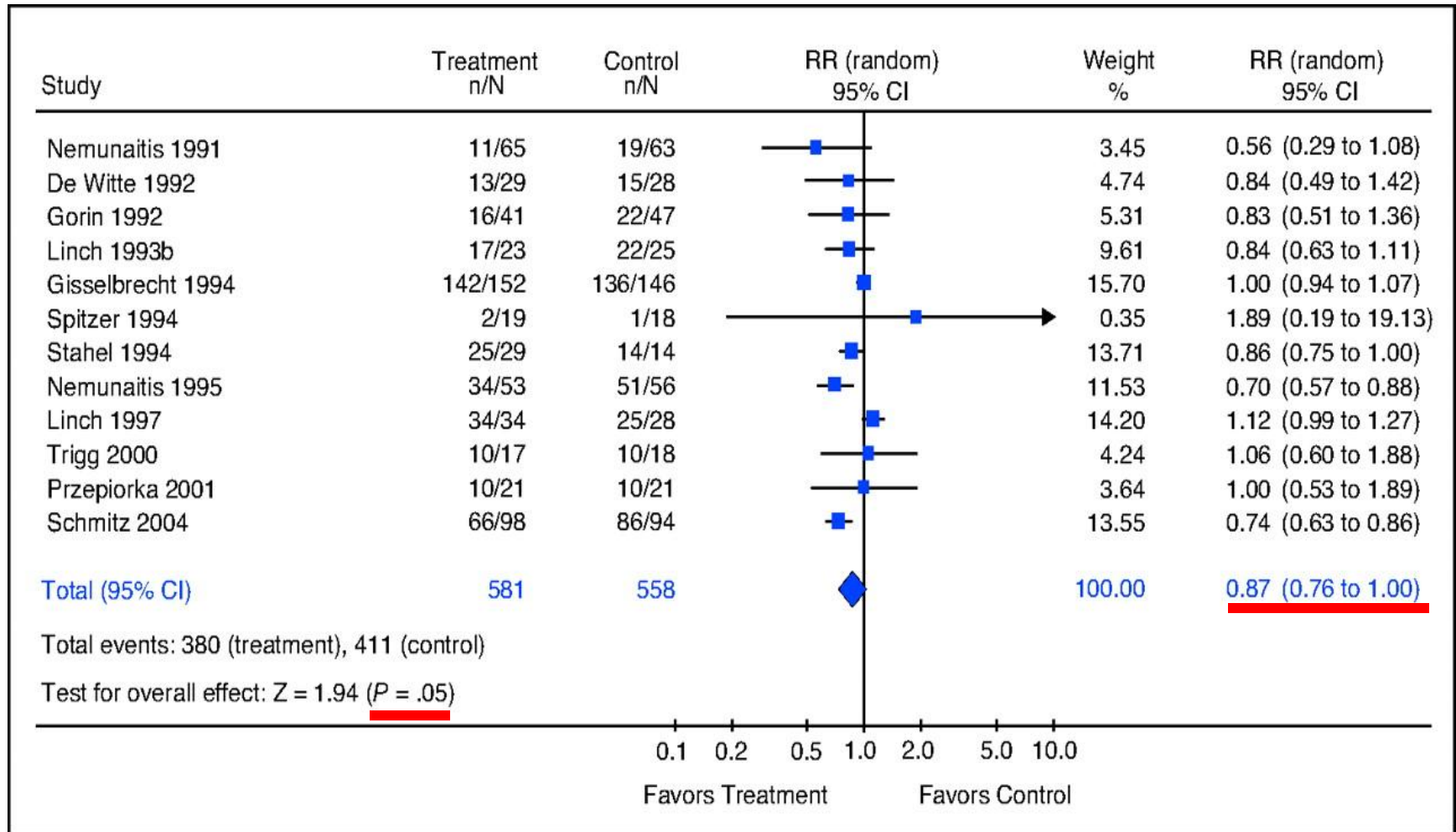
Chambers, A. et al. J Clin Oncol 2006; 24:5207-5215

Table 2. Summary of Outcomes in G-CSF/GM-CSF Versus Placebo/No Therapy

Outcome	No. of Studies	Effect*	P
Infection			
Documented infection	12	RR 0.83	.05
Microbiologically documented infection	11	RR 0.83	.08
Clinically documented infection	6	RR 0.83	.1
Days of fever	11	WMD -0.16	.7
Days of parenteral antibiotics	16	WMD 0.53	.02
Days of antifungal treatment		WMD 0.53	.08
Infection-related mortality		RR 0.93	.4
Hematopoietic recovery			
Days to ANC $\geq 0.5 \times 10^9/L$		WMD -3.22	< .00001
Days to ANC $\geq 1.0 \times 10^9/L$		WMD -4.26	< .00001
Days to platelets $\geq 20 \times 10^9/L$		WMD 2.41	.5
Days to platelets $\geq 50 \times 10^9/L$		WMD 4.31	.02
Days to platelet transfusion independence		WMD 3.32	.9
Platelet unit requirements		WMD -0.16	.7
Days to platelet transfusion independence		WMD 5.63	.8
Days to platelet transfusion independence		WMD 0.00	.98
Days to platelet transfusion independence		RR 1.03	.8
Days to platelet transfusion independence	4	RR 1.17	.7
Days to platelet transfusion independence	3	RR 0.99	.96
Other outcomes			
Days to overall survival	20	WMD -2.94	< .00001
Treatment-related mortality	19	RR 1.00	.98
Overall survival	8	RR 0.93	.2

Mikrobiyolojik dokümanite infeksiyon daha az
Antibiyotik ve Antifungal kullanımı daha az
Nötrofil engraftmanı daha hızlı
Taburcu süresi daha kısa

G-CSF ile dökümanente infeksiyon riski



Dekker, A. et al. J Clin Oncol 2006; 24:5207-5215

Oto-KHT vs Allo-KHT

Outcome	No. of Studies	Autologous		Allogeneic		P			
		Effect*	95% CI*	Effect*	95% CI*				
Infection									
<u>Documented infection</u>	6	RR 0.81	0.66 to 0.99	1.04	0.85 to 1.24	.005			
Microbiologically documented infection	7					.3			
<u>Days of parenteral antibiotics</u>					0.45 to 5.37	.9			
Infection-related mortality					0.13 to 1.05	.06			
Hematopoietic recovery									
<u>Days to ANC \geq 0.5</u>				WMD -3.53	-4.22 to -2.84	<.00001			
Days to ANC				3	WMD -4.41	-5.76 to -3.05	<.00001		
Days to platelet count \geq 50,000				3	WMD -0.6	-5.47 to 4.26	.8		
Days to platelet count \geq 100,000				.08	2	WMD 3.15	-0.26 to 6.55	.07	
Days to platelet count \geq 150,000				0.06 to 0.65	3	WMD 0.75	-1.11 to 2.62	.4	
Days to platelet count \geq 200,000				-0.06 to 0.45	.7	3	WMD 0.76	-0.44 to 1.95	.2
Other outcomes									
<u>Days to discharge</u>				WMD -2.92	-3.86 to -1.99	<.00001			
Treatment-related mortality				3	5	RR 0.76	0.48 to 1.19	.2	
<u>Overall survival</u>				4	4	RR 1.21	0.90 to 1.61	.2	

Dökümanite enfeksiyon= Allo-KHT azalıyor
Antibiyotik kullanımı= Oto-KHT azalıyor
Nötrofil engraftmanı = Oto ve allo-KHT kısaliyor
Taburculuk süresi= Oto-KHT kısaliyor
Sağkalım= Oto-KHT uzuyor

Periferik KHT vs Kemik iliği KHT

Outcome	No. of Studies	PBPC			Bone Marrow			
		Effect*	95% CI*	P	95% CI*	P		
Infection								
<u>Documented infection</u>	4	RR 1.01	0.72 to 1.001	.06				
Microbiologically documented infection	5	RR 1.01	0.72 to 1.06	.2				
Clinically documented infection	5	RR 1.01	0.72 to 1.85	.6				
Days of fever	5	WMD -0.26	-4.26 to 2.31	.6				
<u>Days of parenteral antibiotic</u>	5	WMD -0.94	-3.96 to 1.98	.5				
Infection-related mortality	5	WMD -0.75	0.26 to 1.83	.5				
Hematopoietic recovery								
<u>Days to neutrophil engraftment</u>	9	WMD -6.00	-8.07 to -3.93	< .00001				
Days to platelet engraftment	4	WMD -8.11	-12.21 to -4.00	.00001				
Days to red blood cell engraftment	3	WMD 3.67	0.17 to 7.17	.04				
Platelet transfusion	5	WMD -3.97	-10.05 to 2.11	.2				
Platelet transfusion volume	5	WMD 0.02	-0.95 to 1.00	.96				
Red blood cell transfusion	4	WMD 0.14	-0.90 to 1.18	.8				
Other outcomes								
<u>Days to discharge</u>	8	WMD -2.76	-3.71 to -1.82	< .00001				
Treatment-related mortality	6	RR 1.25	0.57 to 2.71	.6	11	RR 1.01	0.68 to 1.52	.9
Overall survival	3	RR 1.04	0.76 to 1.43	.8	5	RR 0.90	0.76 to 1.06	.2

Dökümanite enfeksiyon = KI-KHT azalıyor
Antibiyotik kullanımı = PK-KHT azalıyor
Nötrofil engraftmanı = PK ve KI-KHT hızlanıyor
PLT engraftmanı = KI-KHT uzuyor
Taburculuk süresi = PK-KHT ve KI-KHT azalıyor

Maliyet etkinlik analizi

Study	Year	Mean/Median Cost per CSF Patient	Mean/Median Cost per Control Patient	CSF Cost Included	Less Expensive Strategy	Stem Cell Source
Bennett ²⁰	1995	US\$61,815	US\$68,640	Yes	CSF	PBPC
Gonzalez-Vicent ²²	2004	€8,147	€7,873	No	G-CSF	PBPC
Lee ²¹	1998	£8,500	£8,215	No	G-CSF	PBPC
Luce ⁵¹	1994	US\$70,300	US\$70,300	No	CSF	BM
McQuaker ²⁶	1997	£4,519	£4,519	Yes	CSF	PBPC
Ojeda ²⁹	1999	US\$65,021	US\$65,021	Yes	Control	PBPC
Przepiorka ⁴¹	1999	US\$78,799	US\$78,799	Yes	CSF	PBPC
Stinson ⁶²	1999	US\$78,799	US\$78,799	Yes	CSF	PBPC
Brice ⁶⁰	1999	€142,000	€166,000	No	CSF	BM
Gulati ⁵	1999	US\$39,800	US\$62,500	No	CSF	BM

Oto-KHT; 8 Çalışmanın 6' sında CSF kolu ekonomik
 Allo-KHT; 2 çalışmanın 1' i kontrol, diğeri ise CSF lehine

G-CSF: Kök hücre nakli SONUÇ

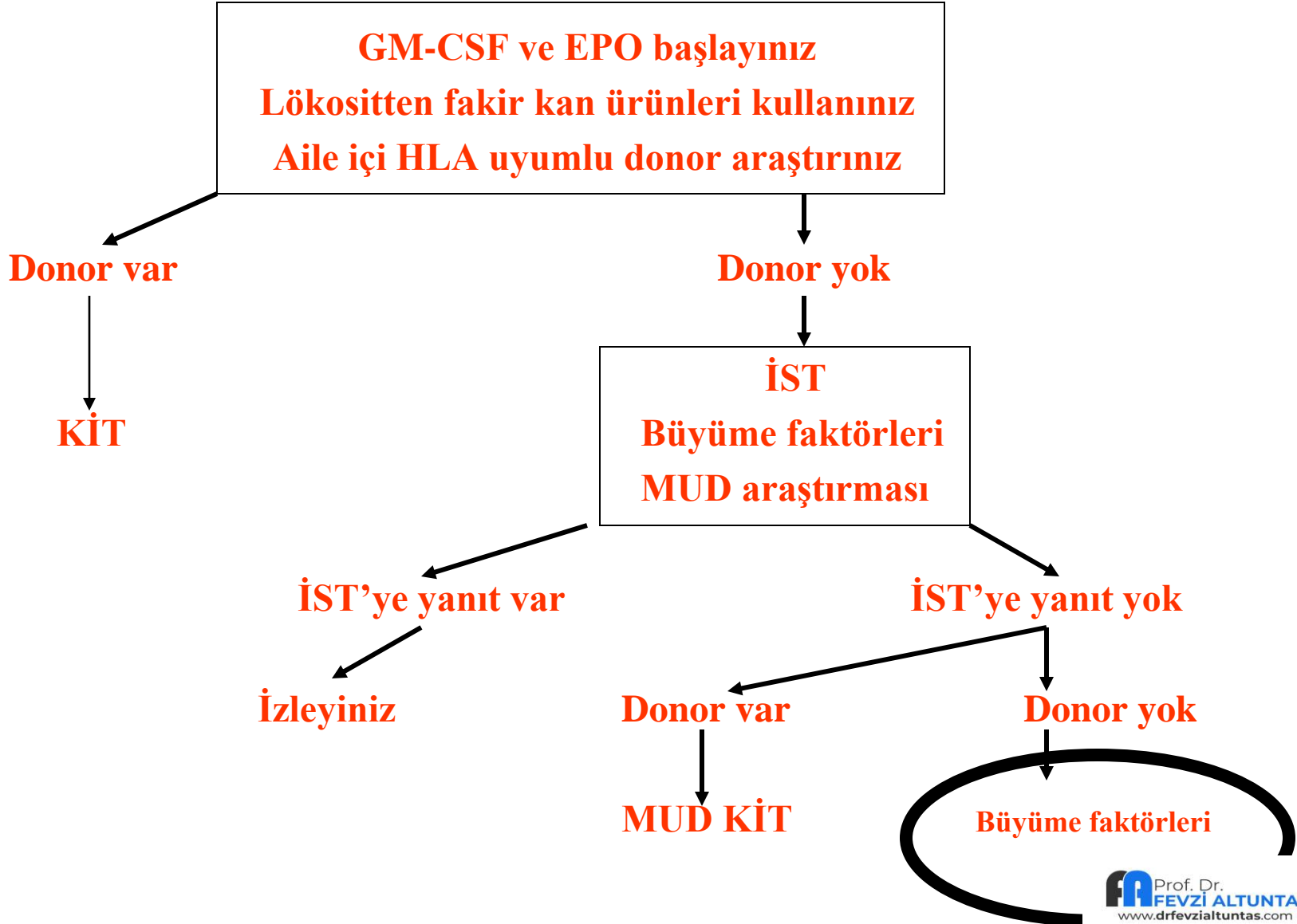
- Nötropeni süresi kısalmakta
 - Dökümanente infeksiyon azalmakta
 - Hastanede kalış süresi kısalmakta
 - Antibiyotik kullanımı azalmakta
 - Graft yetmezliği riski azalmakta
- TRM, GVHH, Sağkalım oranına anlamlı etkisi yok

4-5-6

MDS, APLASTİK ANEMİ
ve KRONİK NÖTROPENİ
G-CSF KULLANIMI

4 Düşük Riskli MDS Tedavi:G-CSF

- Kullanımı geçici fayda sağlar
- Daha çok destek tedavisi olarak önerilmekte
- Destek Tedavisi:
 - Antibiyotikler, transfüzyon, demir şelasyonu
- Hemopoietik Büyüme Faktörleri:
 - EPO/darbepoetin, G-CSF, GM-CSF, TPO
- Biyolojik Yanıt düzenleyicileri:
 - ATG, siklosporine, lenalidomide, danazol, bevacizumab, anti-TNF
- Düşük Yoğunlukta kemoterapi:
 - Azasitidine, decitabine, HDACi,
 - tipifarnib; imatinib



G-CSF: Aplastik anemide kullanımı

- Koloni stimulan faktörler;
 - Ağır aplastik anemililer dışında
 - Doza bağımlı olarak nötrofil, monosit ve eozinofillerde artma yapabilirlerse de
 - Etki verilme süreleri ile sınırlıdır,
 - ATG tedavisinden sonra kullanımı
 - Granülosit artışını hızlandırdığını gösteren çalışmalar vardır.

6

KRONİK NÖTROPENİDE G-CSF KULLANIMI

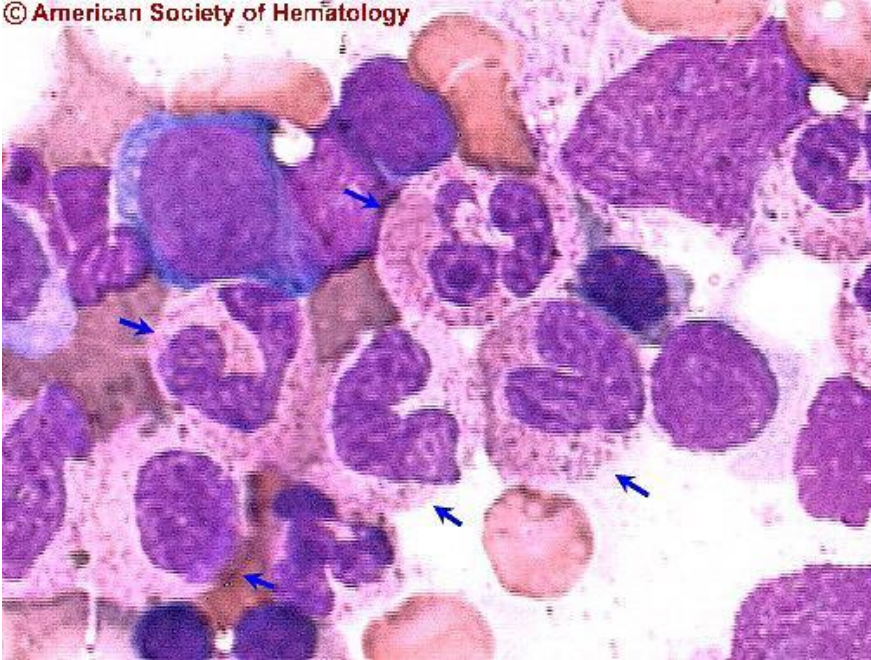
- Uluslararası şiddetli kronik nötropeni grubu 11 yıllık metaanaliz sonuçları;
 - G-CSF kullananların % 90'dan fazlasında nötrofil sayısı normale gelmiş
 - İnfeksiyonlar önlenmiş ve inflamasyon semptomları azalmış
 - Konjenital nötropenide en çok, idiyopatik nötropenide ise en az dozda yanıt alınmış
 - Cevap alınamayan grup ise daha çok konjenital nötropenik olgulardır

6B

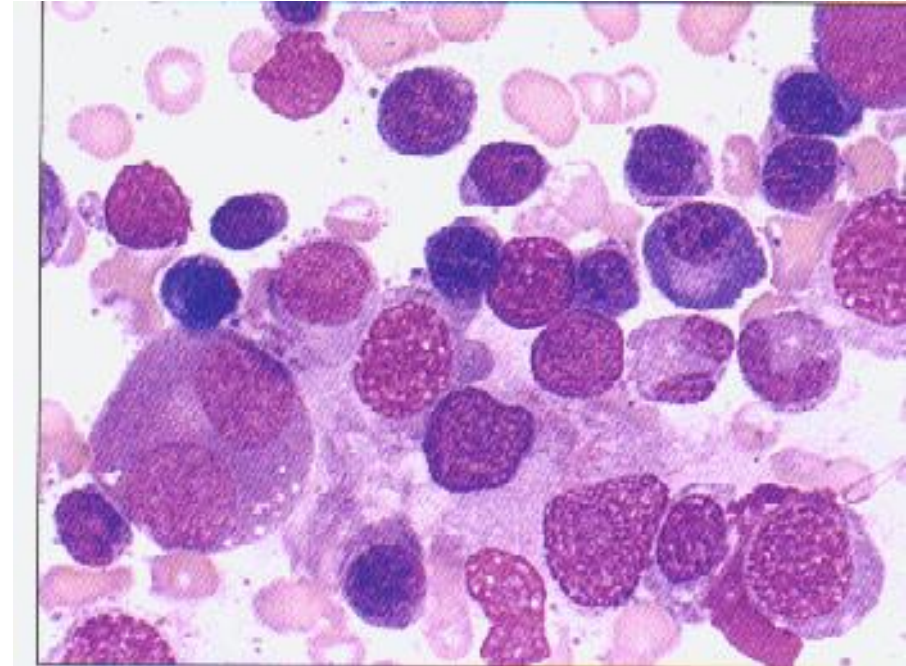
Ağır Konjenital Nötropeni

Normal

© American Society of Hematology



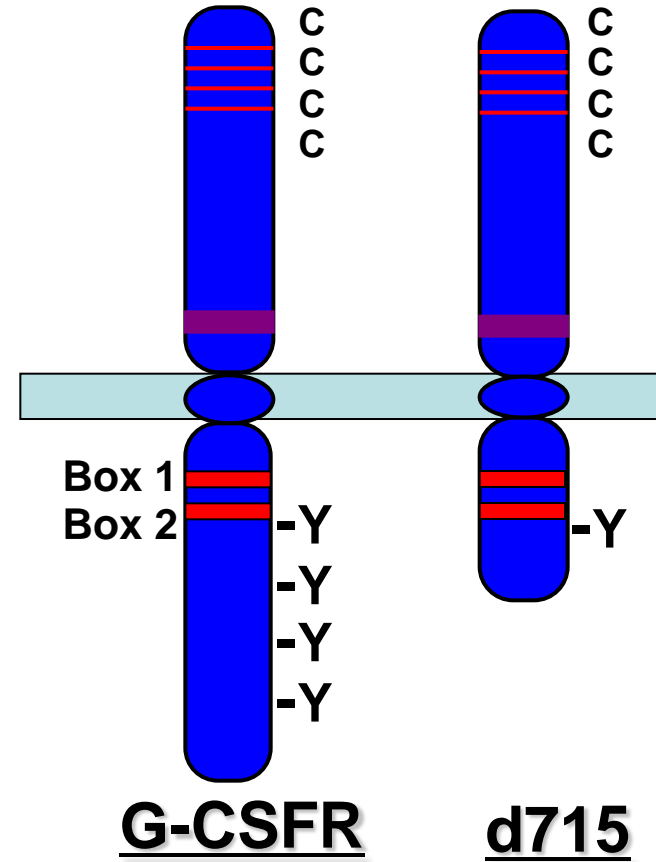
AKN



➤ Granulositik differansiyasyon bloklaniyor...

G-CSFR Mutasyonu ve AKN

- G-CSF receptor
- G-CSF receptor mutasyonlari ve AKN
 - Acquired heterozigot mutasyonlar
 - d715 (Q716X) mutasyonu.
 - 4 sitoplazmik tirozin rezidusunden 3unun kaybi.



Ağır Konjenital Nötropenide Filgrastim vs. Lenograstim

bjh research paper

Efficacy and safety of two different rG-CSF preparations in the treatment of patients with severe congenital neutropenia*

Carlsson G et al. BJH 2004;126:127-32

Ağır konjenital nötropenili hastalarda

**G-CSF ve Lenograstim ile elde edilen ortalama ANC
değerleri karşılaştırılmıştır.**

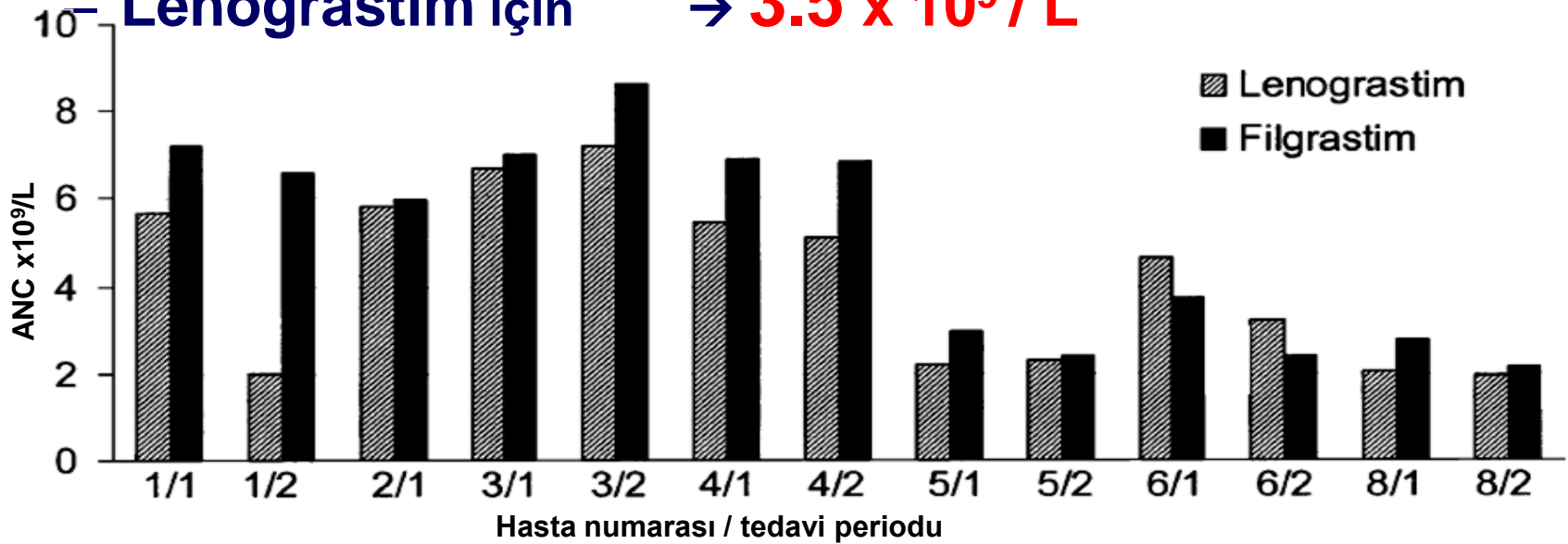
Açık, randomize, çapraz çalışma

Ağır Konjenital Nötropenide Filgrastim vs. lenograstim

- **Median ANC değeri;**

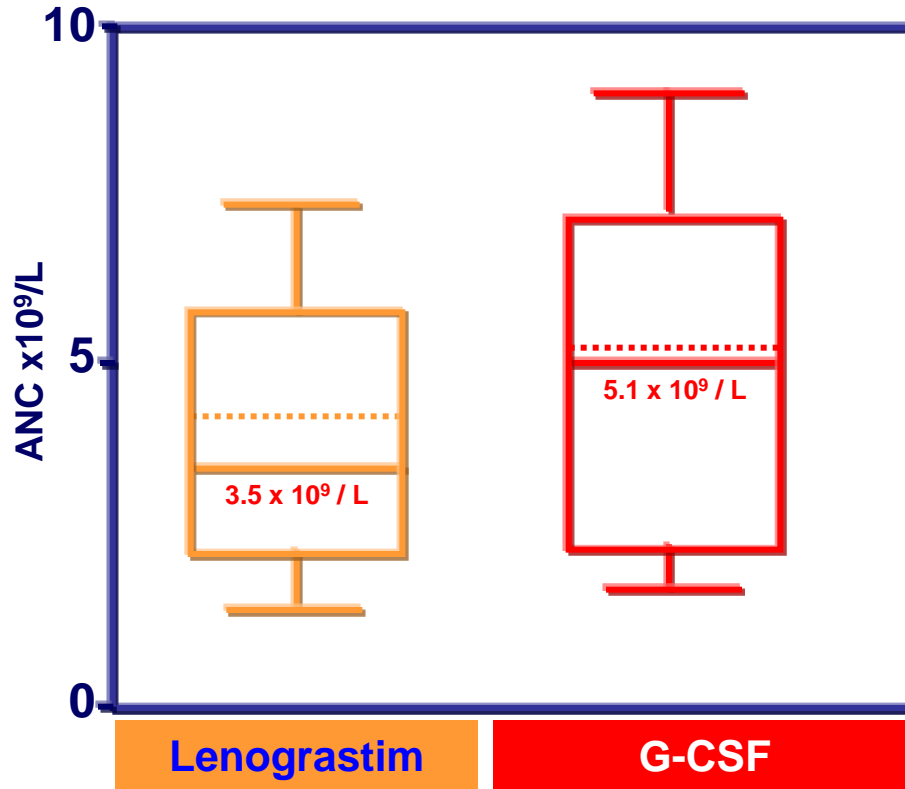
- Filgrastim için → **$5.1 \times 10^9 / L$**

- Lenograstim için → **$3.5 \times 10^9 / L$**



G-CSF ile ulaşılan ortalama ve median ANC değerleri lenograstime göre daha yüksektir. ($p= 0.042$ z-test)

Filgrastim ile elde edilen ANC miktarı, lenograstim' e kıyasla daha yüksektir.



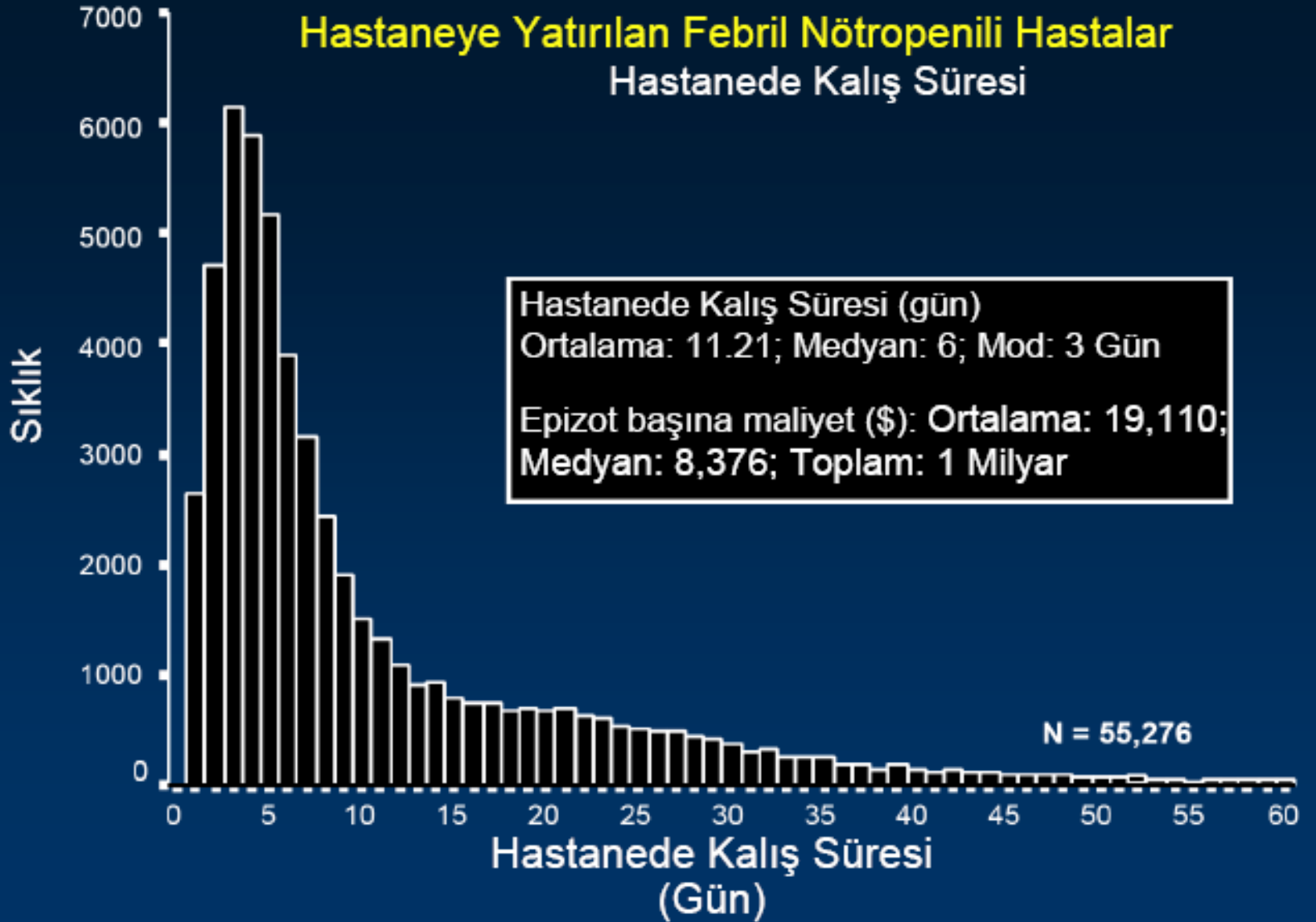
$p= 0.042$

Carlsson G et al. BJH 2004;126:127-32

7

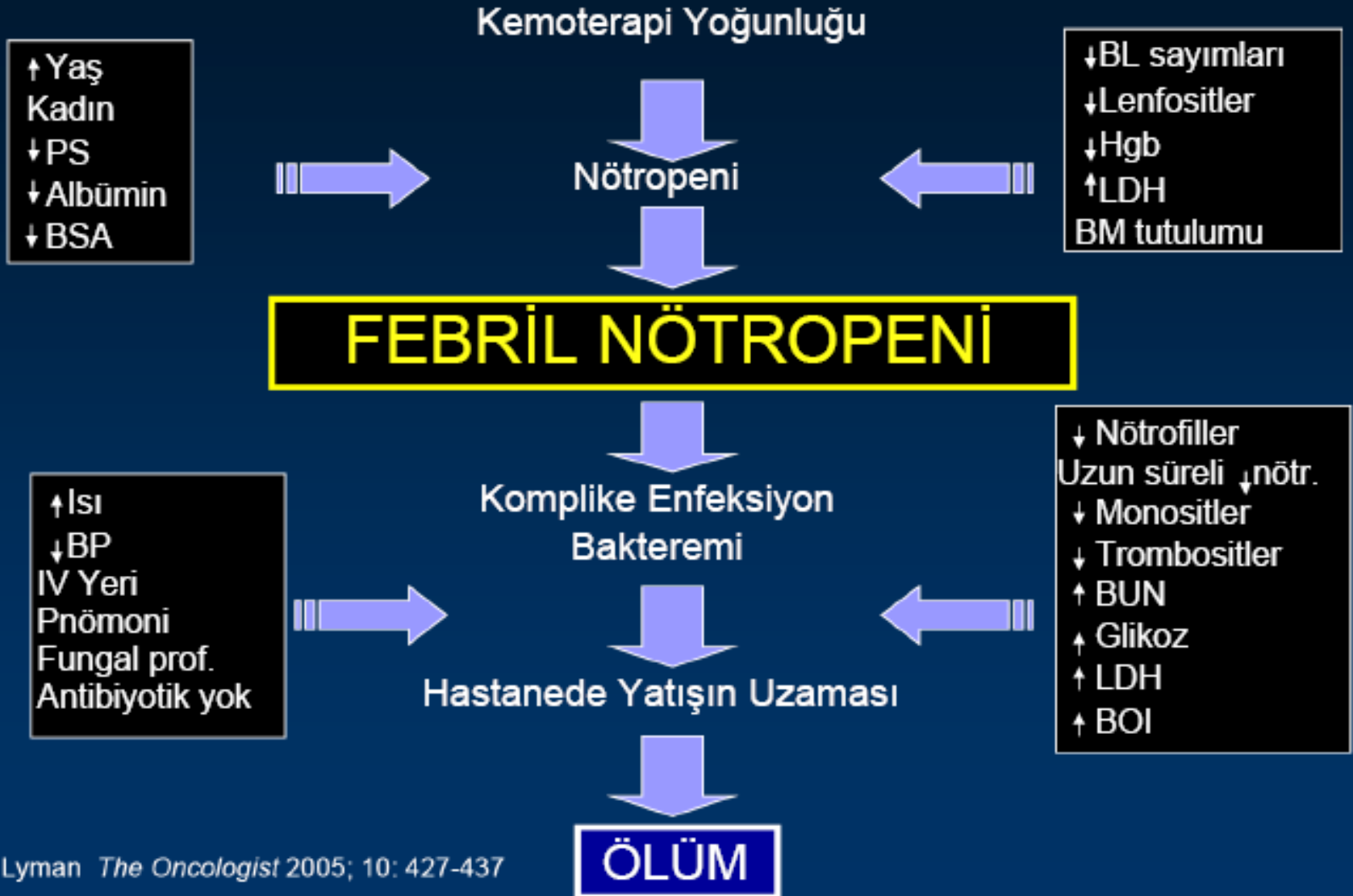
KEMOTERAPİYE BAĞLI NÖTROPENİDE G-CSF KULLANIMI

Hastaneye Yatırılan Febril Nötropenili Hastalar Hastanede Kalış Süresi



Kuderer et al. *CANCER* 2006;106:2258-66

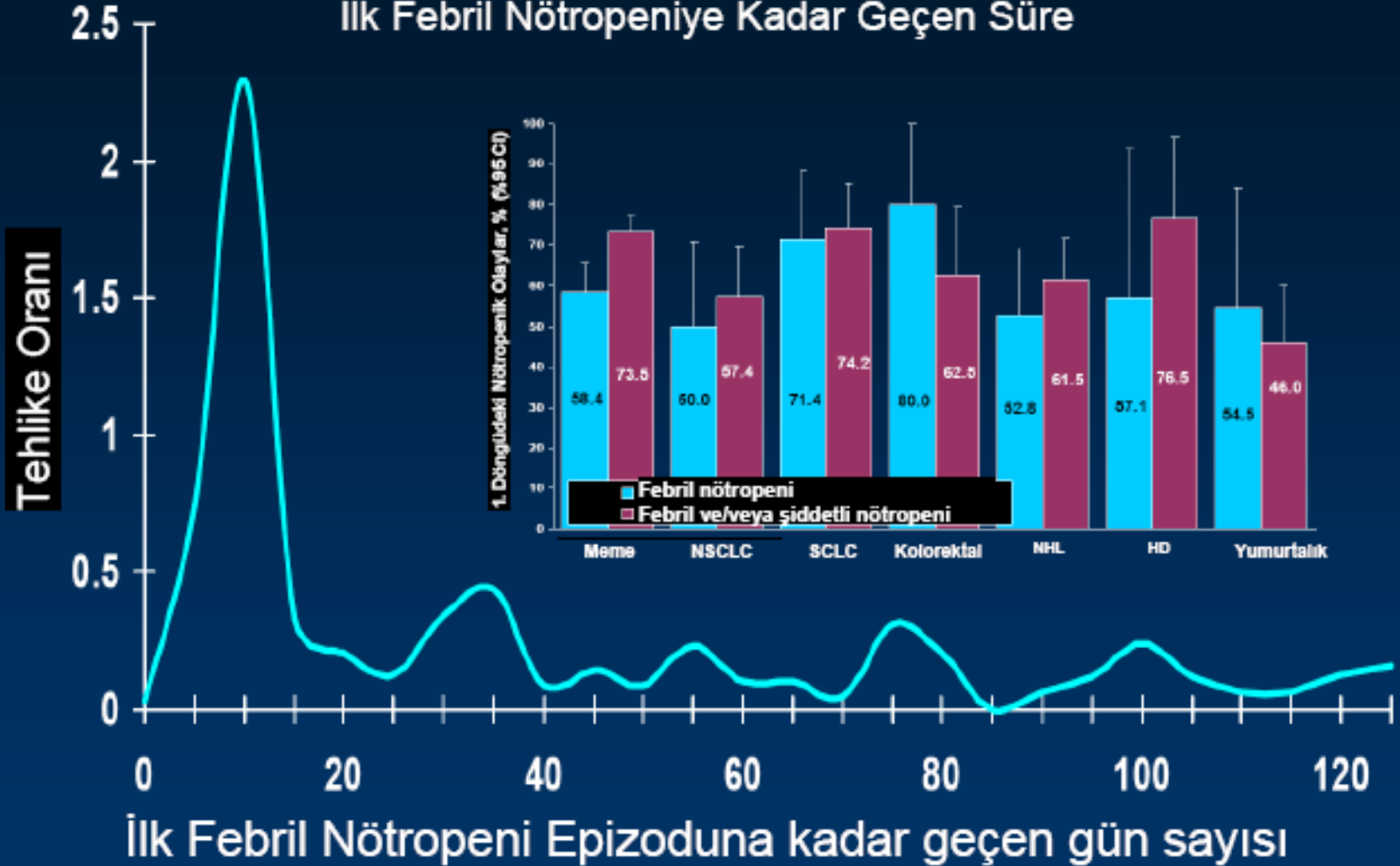
Nötropeni ve Komplikasyonlarının Risk Faktörleri



2006 Update of Recommendations for the Use of White
Blood Cell Growth Factors: An Evidence-Based Clinical
Practice Guideline

- **Primer profilaksi**
- **Sekonder profilaksi**
- **Terapotik kullanım**
- **RT alan hastalarda kullanımı (eş zamanlı kemoterapi alan ve almayan)**
- **Yaşlı hastalarda kullanımı**
- **CSF başlanması, süresi, dozu ve uygulanması**

CHOP Alan Agresif NHL Hastaları İlk Febril Nötropeniye Kadar Geçen Süre

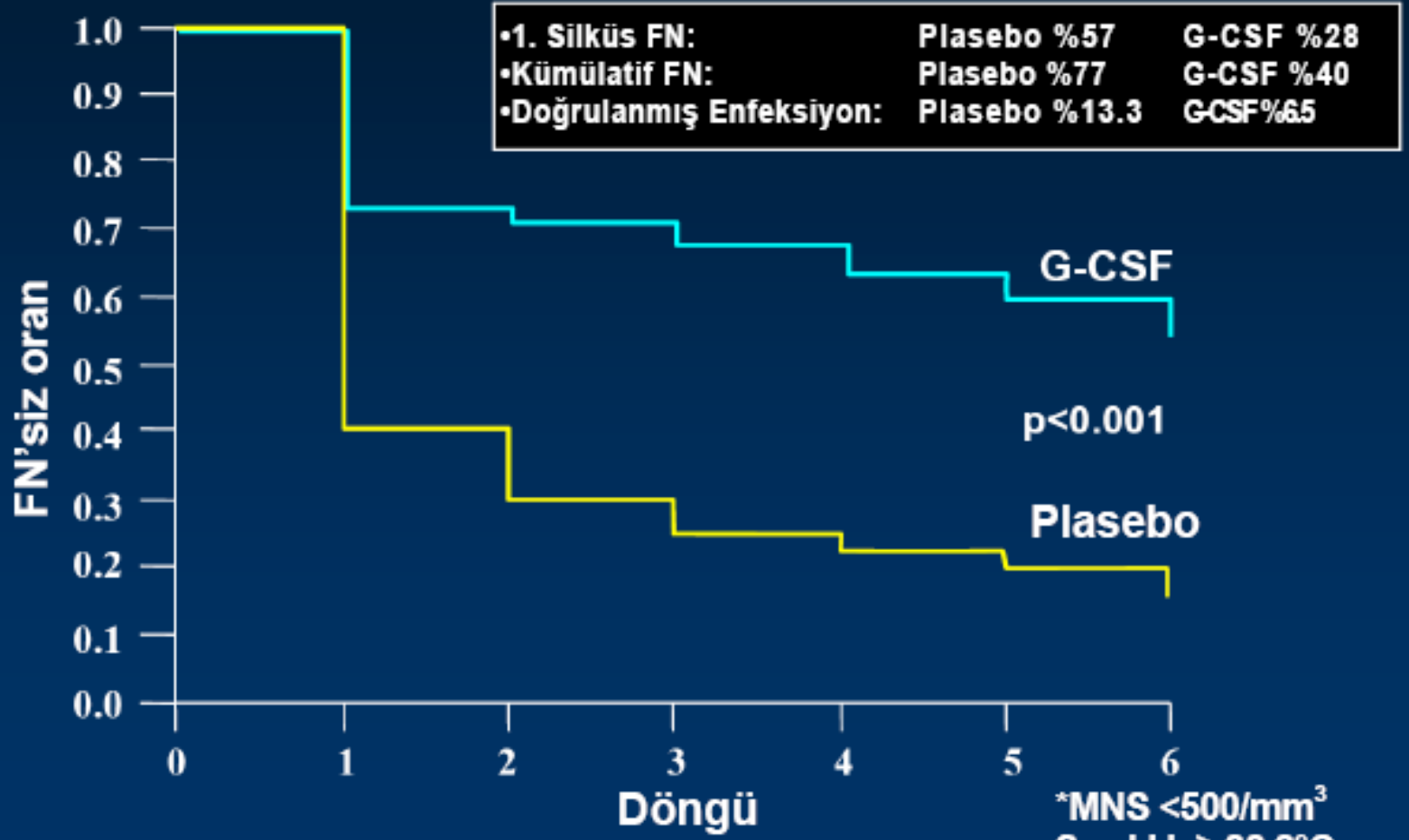


Lyman et al: *Leuk & Lymph* 2003

Crawford J et al: *JNCCN* 2008

Profilaktik Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör

İlk febril nötropeni epizoduna kadar geçen süre*



Crawford J et al. N Engl J Med 1991

Meta-analiz: Profilaktik Hematopoetik Koloni Stimülan Faktörlerin Mortalite ve Enfeksiyon Sonuçlarına Etkileri

REVIEW

Annals of Internal Medicine

Meta-analysis: Effect of Prophylactic Hematopoietic Colony-Stimulating Factors on Mortality and Outcomes of Infection

Sung L, Nathan PC, Alibahi S,
Tomlinson GA, Beyene J

2007

Ann Int Med 147; 400-11

Metaanaliz: Profilaktik CSF vs plasebo

	Çalışma sayısı	Etki (%95 CI)	P
Kayıtlı tüm enfeksiyonlar	60	Rate ratio, 0,85 (0,79–0,92)	<0,001
Febril nötropeni	49	Rate ratio, 0,71 (0,63–0,80)	<0,001
Febril nötropeni süresi (gün)	13	Ortalama fark -1,38 (-2,21– -0,56)	0,001
Ateş süresi (gün)	34	Ortalama fark -0,45 (-0,87 – -0,04)	0,030
MNS 500/mm ³ üzerine çıkıncaya kadar geçen süre (gün)	53	Ortalama fark -3,79 (-4,28 – -3,29)	<0,001
MNS 1000/mm ³ ve üzerine kadar geçen süre (gün)	37	Ortalama fark -5,03 (-5,78 – -4,28)	<0,001
Parenteral AB kullanım süresi (gün)	25	Ortalama fark -1,81 (-2,52 – -1,11)	<0,001
Hastanede yatış süresi (gün)	43	Ortalama fark -2,41 (-3,13 – -1,70)	<0,001

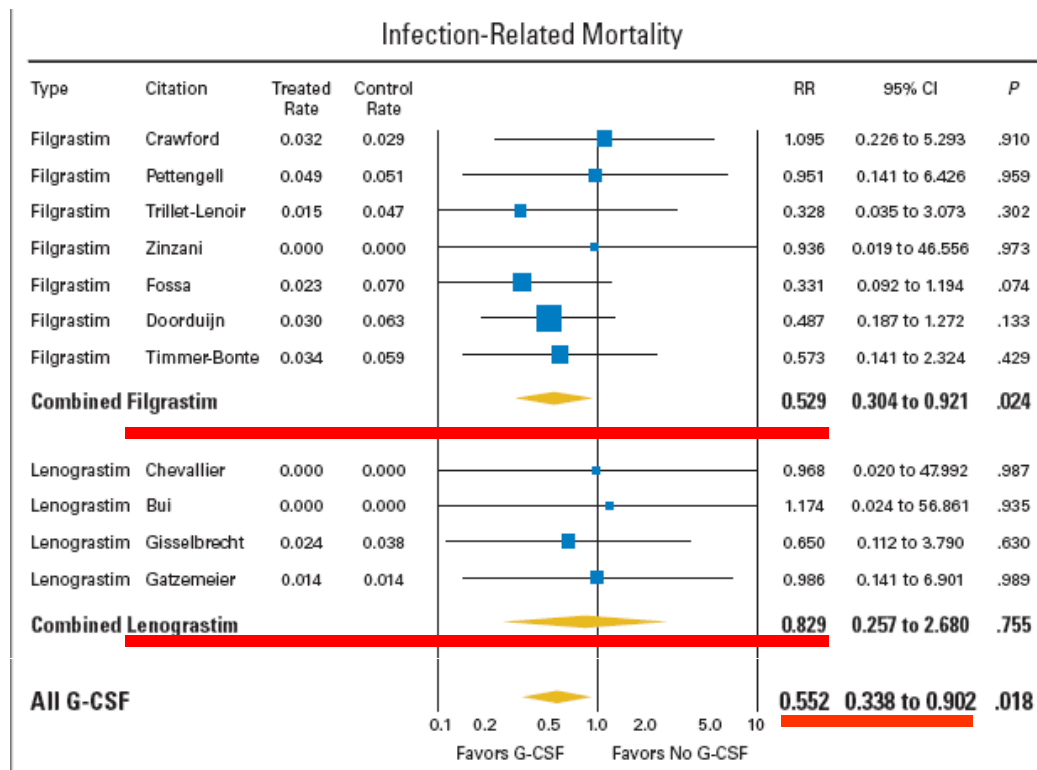
Impact of Primary Prophylaxis With Granulocyte Colony-Stimulating Factor on Febrile Neutropenia and Mortality in Adult Cancer Patients Receiving Chemotherapy:
A Systematic Review

Nicole M. Kuderer, David C. Dale, Jeffrey Crawford, and Gary H. Lyman

- **Meta-analiz:**
- 17 randomize kontrollü çalışma
- n=3493
 - Primer profilaktik G-CSF vs plasebo
 - Profilaktik G-CSF kemoterapiden 1-3 gün sonra başlanmış

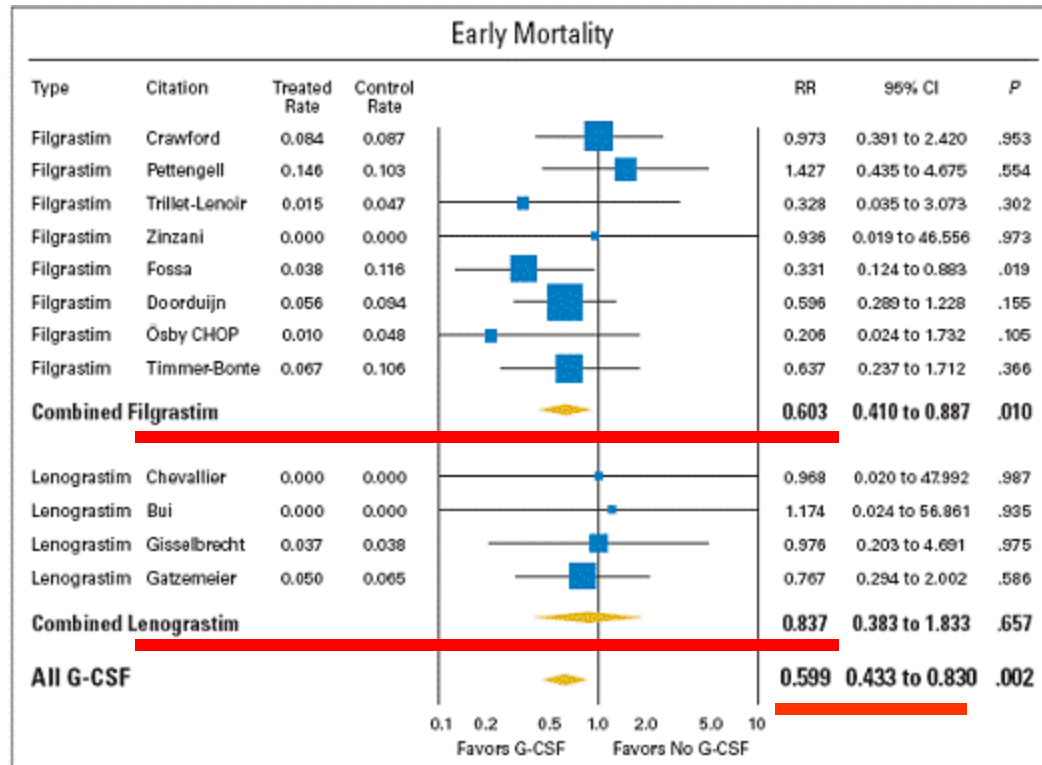
Primer profilaksi: Enfeksiyona bağlı mortalite

- Enfeksiyona bağlı mortalite= %2,8 vs G-CSF grubu %1,5
- Relatif risk azalması = % 45 (p=0.018)



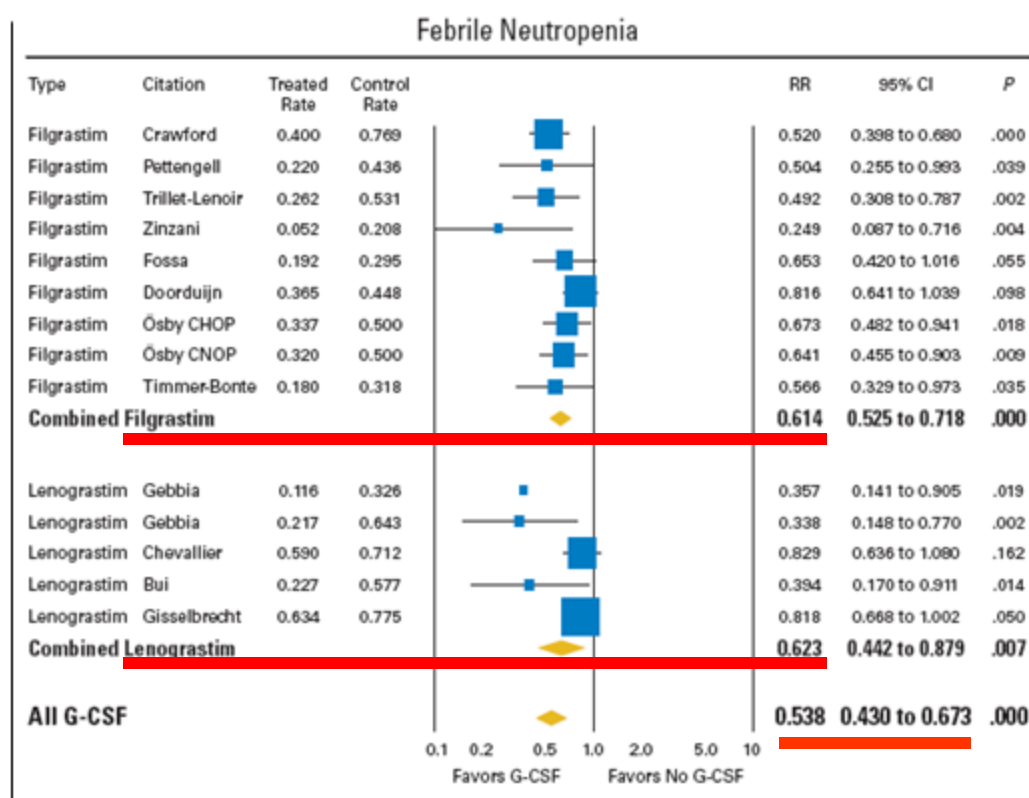
Primer profilaksi: Erken mortalite

- Erken mortalite= %5.7 vs G-CSF grubu %3,4
- Relatif risk azalması = % 40 (p=0.002).



Primer profilaksi: Febril nötropeni

- FEN = %39,5 vs G-CSF grubu %22,4
- Relatif risk azalması =% 46 (p<0.001).



1. Recommendations for Primary Prophylactic CSF Administration (First and Subsequent-Cycle Use)

- CSF ile Primer Proflaksi:

“Doz-dens” KT-rejimlerinin toksisitesini ortadan kaldırmak için **GEREKLİDİR ve ÖNERİLMEKTEDİR.**

CSF' siz FN-riski yaklaşık %20 ise;

(İki büyük **randomize klinik çalışma**;

a) Vogel CL, 2005 (meme kanseri).,

b) Timmer-Bonte JN, 2005 (SCLC))

“**PRİMER PROFLAKSİ**”, “FN-riski” ni

önemli oranda azaltır”, ($p < 0.05$)

G-CSF: Primer Proflakside Kullanımı

ASCO

- ❖ CSF kullanarak nötropenik ateş riskinin azaltılması;
 - ❖ Nötropenik ateş riski yaklaşık olarak %20 olduğunda

ve

- ❖ Eşit derecede etkin başka bir tedavi seçeneği olmadığı zaman öneriliyor

G-CSF: Sekonder koruma

Her kür öncesi tedavi amacı gözden geçirilir ve risk sınıflandırılması yapılır

Nötropenik ateş veya doz kısıtlayıcı nötropenik olay gerçekleşti ise

önceden CSF kullanımı

önceden CSF kullanımı yok

doz azaltımı veya tedavi değişikliği açısından değerlendir

CSF planla
(eğer tedavi amacında değişiklik olduysa doz azaltımı veya tedavi değişikliği düşün)

G-CSF: Proflaktik Kullanımı

- ❑ **G-CSF profilaktik kullanımı nötropeni ve nötropenik ateş gelişme riskini, şiddetini ve süresini azaltır**
- ❑fakat tedavinin maliyeti de artar
- ❑ **G-CSF lerin KT ile birlikte seçici kullanımı kür sağlanabilecek, nötropenik komplikasyon riski artmış hastalarda maliyet artışına değer bir yaklaşımdır**

CSF' in Terapötik Kullanımı

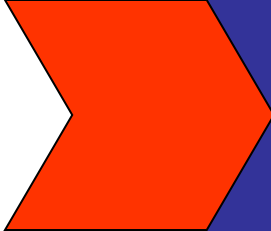
- Cochrane Sistematik Review ve **Meta-Analiz:**
 1. Çalışma Merkezi Sayısı: 13
 2. Hasta sayısı: 1518
 3. CSF Alan Çalışma Kolunda;
- Daha kısa **nötropeni** (25% vs 45%; OR 0.32 [0.23-0.46]; $P < .00001$),
- Daha kısa **hospitalizasyon** (23% vs 32%; OR 0.63 [0.49-0.82]; $P = .0006$),
- Daha az **enfeksiyon-kaynaklı mortalite** (3.1% vs 5.7%; OR 0.51 [0.26-1.00]; $P = .05$) **VE**
- **os'** da **fark yok** (5.1% vs 7.1%; $r0.68$ [0.43-1.06]; $P = .10$).

CSF: Terapotik kullanım

➤ Nötropenisi olan ateşi olmayan hastada rütin kullanılmamalıdır!

➤ Nötropenik ateşi olanlarda

- antibiyotik tedavisi ile birlikte rütin kullanılmamalıdır!



enfeksiyon ile ilişkili komplikasyonlar açısından yüksek riskli hastalar ve kötü klinik sonucu gösteren prognostik faktörleri olanlarda kullanılması düşünülmeli

FEN' de AB+CSF vs AB: Metaanaliz

VOLUME 23 · NUMBER 18 · JUNE 20 2005

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

REVIEW ARTICLE

Colony-Stimulating Factors for Chemotherapy-Induced Febrile Neutropenia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Otavio A.C. Clark, Gary H. Lyman, Aldemar A. Castro, Luciana G.O. Clark, and Benjamin Djulbegovic

- Solid ve hematolojik tümörlerde kemoterapiye bağlı FEN tedavisinde CSF + antibiyotikler vs antibiyotiklerin karşılaştırıldığı meta-analiz

Clark AC. J Clin Oncol 2005; 23:4198-4214

AB+CSF vs AB kullanımı: Metaanaliz

- 8000 çalışma incelenmiş
- 13 randomize kontrollü çalışma dahil edilmiş
- n= 1518
- CSF koluna 779, kontrol koluna 739 hasta randomize edilmiş

AB+CSF vs AB: Enfeksiyona bağlı mortalite

- CSF = Enfeksiyona bağlı mortalite düşük ($p=0.05$)

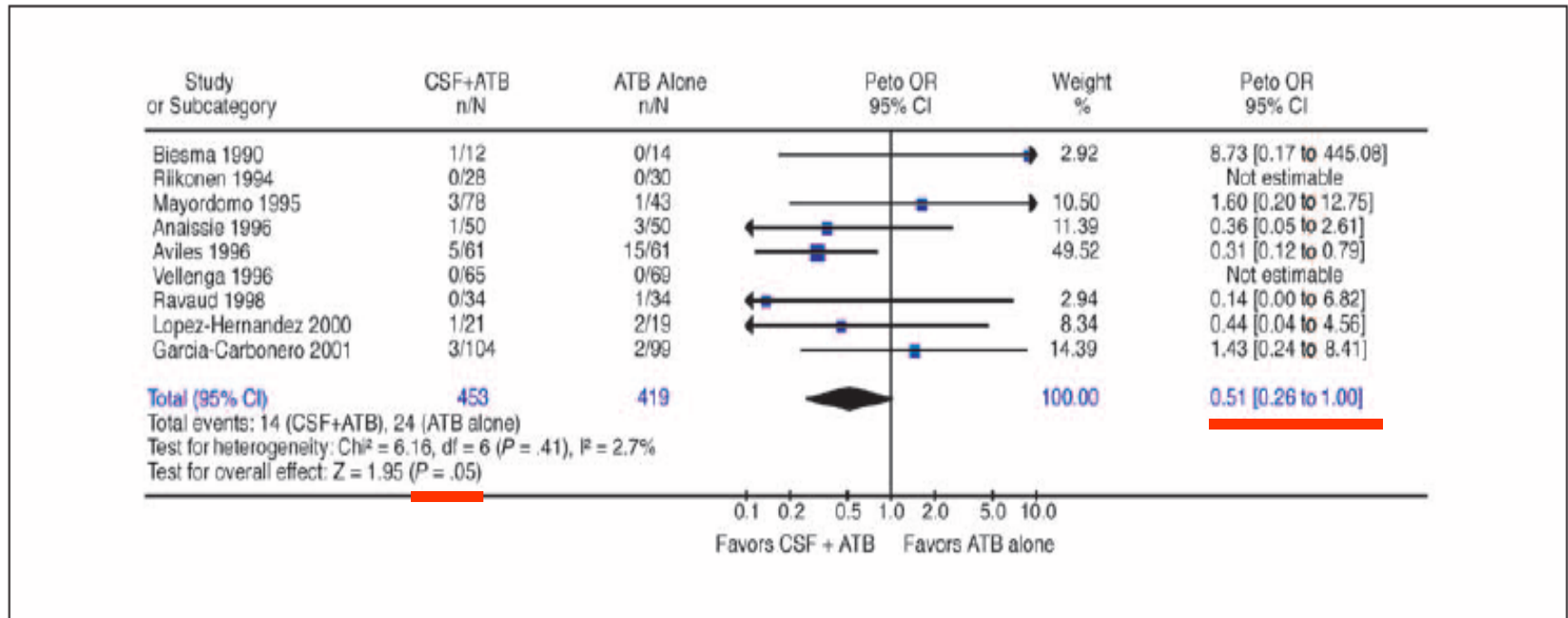


Fig 2. Colony-stimulating factors (CSF) for the treatment of chemotherapy-induced febrile neutropenia. Comparison: CSF plus antibiotics (ATB) versus ATB alone. Outcome: infection-related mortality. OR, odds ratio.

AB+CSF vs AB: Hastanede kalış süresi

- CSF = Hastanede kalış süresi kısa ($p=0.0006$)

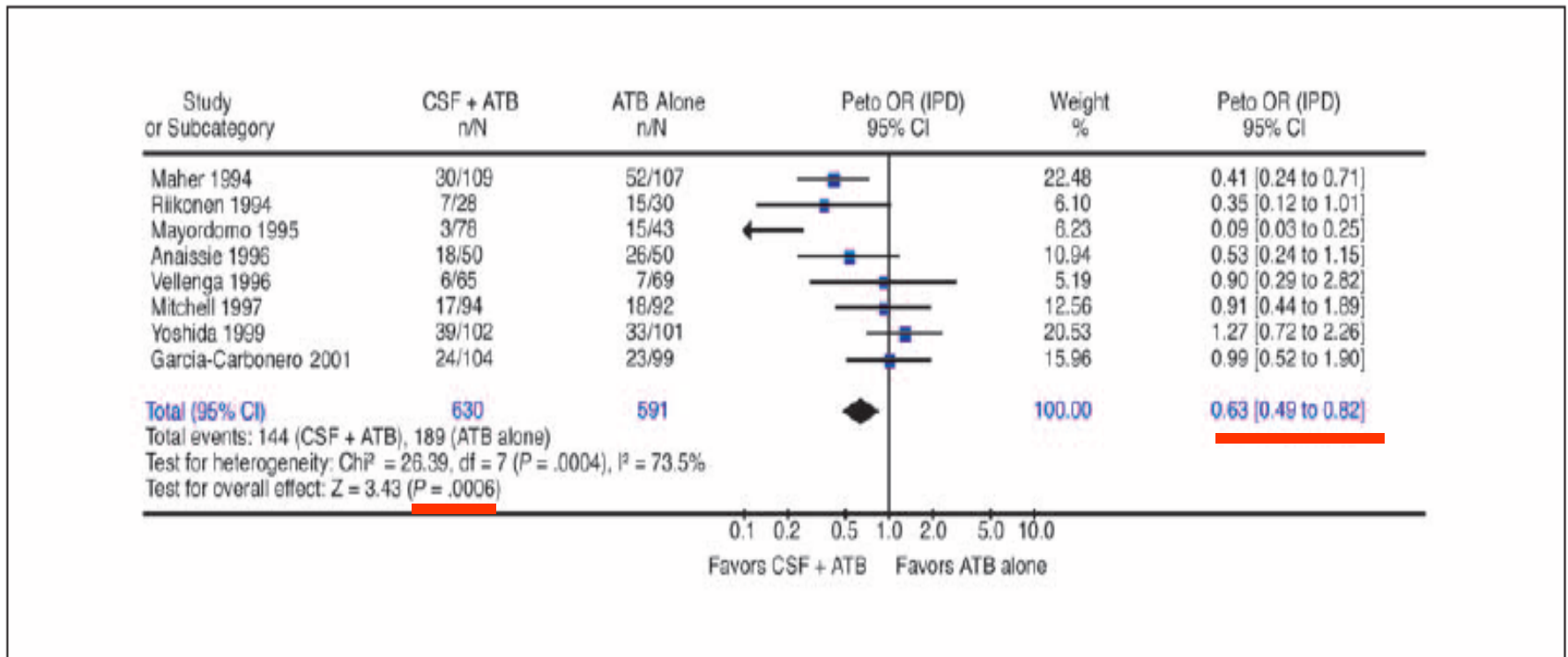


Fig 3. Colony-stimulating factors (CSF) for the treatment of chemotherapy-induced febrile neutropenia. Comparison: CSF plus antibiotics (ATB) versus ATB alone. Outcome: length of hospitalization. OR, odds ratio; IPD, individual patient data.

AB+CSF vs AB: Nötrofil iyileşme süresi

- CSF = nötrofil iyileşme süresi kısa ($p < 0.00001$).

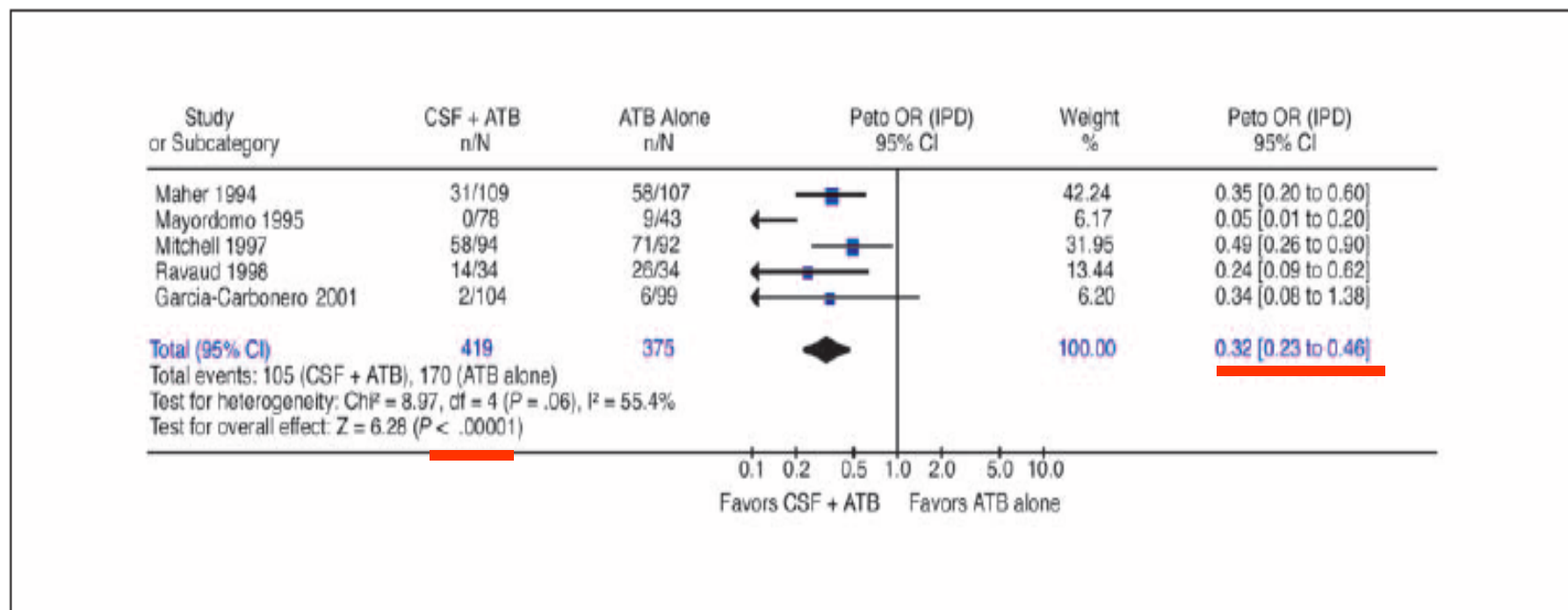


Fig 4. Colony-stimulating factors (CSF) for the treatment of chemotherapy-induced febrile neutropenia. Comparison: CSF plus antibiotics (ATB) versus ATB alone. Outcome: time to neutrophil recovery. OR, odds ratio; IPD, individual patient data.

G-CSF: Yaşlı hastalarda kullanımı

- ASCO



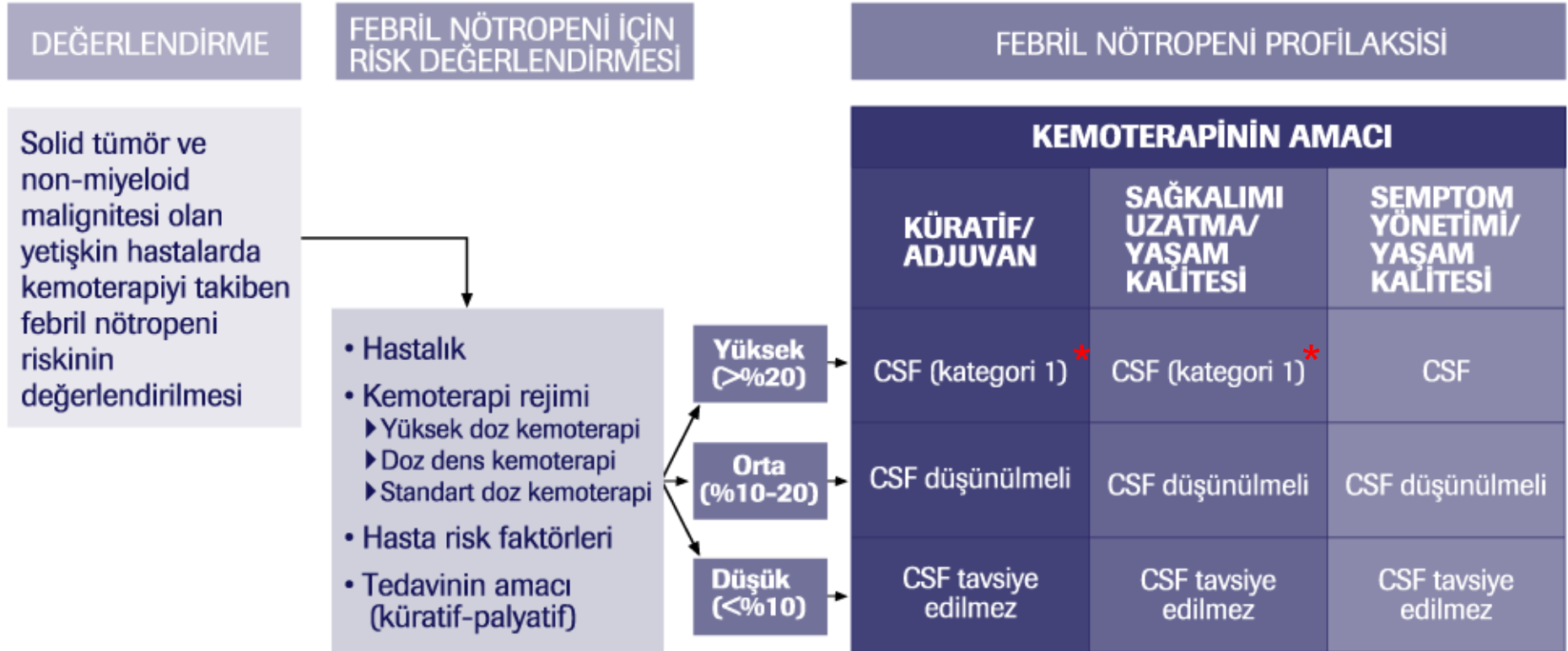
65 yaş üzeri küratif amaçlı kemoterapi alan lenfoma hastalarında nötropenik ateş riskini azaltmak için kullanılmalı

CSF kullanımını ile ilgili rehberler ve klavuzlar





Miyeloid Büyüme Faktörleri



* G-CSF'lerin enfeksiyona bağlı mortaliteyi azalttığına dair kanıt vardır (kategori 2A).

Miyeloid Büyüme Faktörleri

Yüksek Febril Nötropeni Riski Olan Kemoterapi Rejimi Örnekleri (>%20)

•Mesane Kanseri

- ▶ MVAC (Metotreksat, Vinblastin, Doksorubisin, Sisplatin)

•Meme kanseri

- ▶ Doseetaksel + Trastuzumab
- ▶ Doz dens AC→T* (Doksorubisin, Siklofosamid, Paklitaksel)
- ▶ AT (Doksorubisin, Paklitaksel)
- ▶ AT (Doksorubisin, Doseetaksel)
- ▶ TAC (Doseetaksel, Doksorubisin, Siklofosamid)

•Özofageal ve Gastrik Kanser

- ▶ DCF (Doseetaksel, Sisplatin, Fluorourasil)

•Non-Hodgkin Lenfoma

- ▶ ICE (İfosamid, Karboplatin, Etoposid)
- ▶ RICE (Rituksimab, İfosamid, Karboplatin, Etoposid)
- ▶ CHOP-14 (Siklofosamid, Doksorubisin, Vinkristin, Prednizon)
- ▶ MINE (Mesna, İfosamid, Novantron, Etoposid)
- ▶ DHAP (Deksametazon, Sisplatin, Sitarabin)
- ▶ ESHAP (Etoposid, Metilprednizolon, Sisplatin, Sitarabin)
- ▶ BEACOPP (Bleomisin, Etoposid, Doksorubisin, Siklofosamid, Vinkristin, Prokarbazin, Prednizon)
- ▶ HiperCVAD + Rituksimab (Siklofosamid, Vinkristin, Doksorubisin, Deksametazon)

•Melanom

- ▶ Dakarbazin bazlı kombinasyon (Dakarbazin, Sisplatin, Vinblastin)
- ▶ Dakarbazin bazlı kombinasyon (Dakarbazin, Sisplatin, Vinblastin, IL-2, İnterferon alfa)

•Miyelodisplastik Sendrom

- ▶ Desitabin

•Over kanseri

- ▶ Topotekan
- ▶ Paklitaksel
- ▶ Doseetaksel

•Pankreas kanseri

- ▶ Gemsitabin / Doseetaksel

•Sarkoma

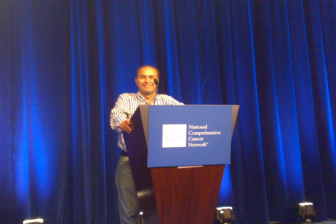
- ▶ MAID (MESNA, Doksorubisin, İfosamid, Dakarbazin)
- ▶ Doksorubisin

•Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

- ▶ Topotekan

•Testis kanseri

- ▶ VeIP (Vinblastin, İfosamid, Sisplatin)
- ▶ VIP (Etoposid, İfosamid, Sisplatin)
- ▶ BEP (Bleomisin, Etoposid, Sisplatin)
- ▶ TIP (Paklitaksel, İfosamid, Sisplatin)



Miyeloid Büyüme Faktörleri

Orta Derecede Febril Nötropeni Riski

Olan Kemoterapi Rejimi Örnekleri (%10-20)

NCCN® Practice Guidelines
in Oncology – v.1.2009

•Hodgkin Lenfoma

- ▶ ABVD (Doksorubisin, Bleomisin, Vinblastin, Dakarbazin)
- ▶ Stanford V (Mekloreタミン, Doksorubisin, Vinblastin, Bleomisin, Etoposid, Prednizon)

•Non-Hodgkin Lenfoma

- ▶ EPOCH (Etoposid, Prednizon, Vinkristin, Siklofosfamid, Doksorubisin)
- ▶ EPOCH (Etoposid, Prednizon, Vinkristin, Siklofosfamid, Doksorubisin) + IT
- ▶ Rituksimab + HiperCVAD, alternatif olarak Metotreksat + Sitarabin, IT Metotreksat dahil
- ▶ ACOD (Doksorubisin, Siklofosfamid, Vinkristin, Prednizon)
- ▶ GDP (Gemsitabin, Deksametazon, Sisplatin)
- ▶ GDP (Gemsitabin, Deksametazon, Sisplatin) + Rituksimab
- ▶ FM (Fludarabin, Mitoksantron)
- ▶ RCHOP (Siklofosfamid, Doksorubisin, Vinkristin, Prednizon, Rituksimab)

•Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri

- Sisplatin / Paklitaksel
- Sisplatin / Vinorelbin
- Sisplatin / Dosetaksel
- Sisplatin / İrinotekan
- Sisplatin / Etoposid
- Karboplatin / Paklitaksel
- Dosetaksel

•Over Kanseri

- Karboplatin / Dosetaksel

•Küçük hücreli akciğer kanseri

- Etoposid / Karboplatin

•Testiküler Kanseri

- Etoposid / Sisplatin

•Uterin Kanseri

- Dosetaksel

•Servikal Kanseri

- Sisplatin + Topotekan
- Topotekan
- İrinotekan

•Okült Primer Adenokarsinom

- ▶ Gemsitabin, Dosetaksel

•Meme Kanseri

- ▶ Dosetaksel
- ▶ Epirubisin
- ▶ Epirubisin + takiben Siklofosfamid + Metotreksat + 5 Fluorourasil
- ▶ CMF klasik (Siklofosfamid, Metotreksat, Fluorourasil)
- ▶ AC (Doksorubisin, Siklofosfamid)
- ▶ AC + takiben Dosetaksel + Trastuzumab
- ▶ FEC (Fluorourasil, Epirubisin, Siklofosfamid) + takiben Dosetaksel
- ▶ Paklitaksel
- ▶ Vinblastin

•Kolon Kanseri

- ▶ FOLFOX (Fluorourasil, Lökovorin, Oksaliplatin)

•Özofageal Kanseri

- ▶ İrinotekan / Sisplatin
- ▶ Epirubisin / Sisplatin / 5-Fluorourasil
- ▶ Epirubisin / Sisplatin / Kapesitabin

Büyüme Faktörlerinin Kullanım Önerilerinin 2006 Güncellemesi: Kanıt Dayalı Klinik Uygulama Kılavuzu

Thomas J. Smith (Chair), James Khatcheressian, Gary H. Lyman, Howard Ozer, James O. Armitage, Lodovico Balducci, Charles L Bennett, Scott B. Cantor, Jeffrey Crawford, Scott J. Cross, George Demetri, Christopher E. Desch, Philip A. Pizzo, Charles A. Schiffer, Lee Schwartzberg, Mark R. Somerfield, George Somlo, James C. Wade, James L. Wade, Rodger J. Winn, Antoinette J. Wozniak ve Antonia C. Wolff

ÖZET

Amaç

Hematopoetik koloni stimülan faktörlerin (CSF) kullanımını konu alan Amerikan Klinik Onkoloji Topluluğu' nun 2000 kılavuzunun bilgilerini güncellemek.

Güncelleme metodu

Güncelleme Komitesi 1999 ve 2005 Eylül arasındaki yayınları inceleyip geçerli yayınların analizini ve derlemesini yapmıştır. Komite 1996 ASCO klinik sonuç kriterlerine dayanarak, sağkalım, yaşam kalitesi, toksisitede azalma ve maliyet etkinliği üzerindeki önerileri formüle etmiştir.

Öneriler

2005 güncelleme komitesi, diğer faktörler dışlanarak, **febril nötropeni (FN) riski yaklaşık %20 olduğunda** ve **CSF içermeyen eşit etkili bir tedavi yöntemi yoksa** FN' nin azalmasının CSF kullanımını doğrulayan önemli bir klinik sonuç olduğuna oybirliği ile karar vermiştir. Primer profilaksi, yaş, medikal özgeçmiş, hastalık özellikleri ve kemoterapi rejiminin miyelotoksitesisi açısından yüksek riskli hastalarda FN 'den korunmak için önerilir. CSF kullanımı kemoterapi rejimlerinin doz yoğunluğu ve /veya doz şiddetinde hafiften orta dereceye kadar artış sağlar. Doz dens rejimleri sadece uygun düzenlenmiş klinik çalışmalarda veya anlamlı etkinlik verileriyle destekleniyorsa kullanılmalıdır. **Profilaktik CSF, 65 yaş veya üzeri, difüz agresif lenfoması olan ve küratif kemoterapi almış (CHOP veya daha agresif bir rejim) hastalarda febril nötropeni ve infeksiyon insidansını azaltmak için kullanılmalıdır.** Güncel öneriler diğer organların zarar görmesine neden olacak kadar yüksek olmayan fakat letal dozda total vücut radyoterapisi almış hastalarda öncelikli olarak CSF veya pegile CSF kullanımını içermektedir.

ASCO klinik kılavuzu, FN riski %20 ve üzerinde olan kemoterapi rejimlerinde profilaktik CSF kullanımını önermektedir.

- Yaş
- Tıbbi hikaye
- Hastalığın özellikleri
- Kemoterapi rejiminin miyelotoksisitesi
- Risk faktörlerine göre FN' nin önlenmesi için primer profilaksi önerilmektedir.
 - >65 yaş
 - düşük performans durumu
 - önceden geçirilmiş FN atağı
 - geniş radyoterapi alanları
 - kombine kemoradyoterapi
 - tümörün kemik iliği tutulumuna bağlı sitopeniler
 - malnütrisyon
 - açık yaralar veya aktif enfeksiyonlar
 - ileri evre hastalık
 - ciddi komorbiditeler
 - risk faktörleri nötropeni komplikasyonlarını artırmaktadır. Bu risk faktörü olan hastalarda FN riski %20 altında olan kemoterapi rejimlerinde de primer CSF profilaksisi önerilmektedir.

Hematopoetik büyüme faktörleri: ESMO uygulama önerileri

R. Greil¹, O. Psenak² & F. Roila³

ESMO Kılavuzları Çalışma Grubu adına

^{1,2}Third Medical Department of Hematology, Oncology, Hemostaseology, Infectious Diseases and Rheumatology, Paracelsus University Hospital, Salzburg, Austria;

³Department of Medical Oncology, S. Maria della Misericordia Hospital, Perugia, Italy

Tablo. Febril Nötropeni için hematopoetik büyüme faktörleri ile primer profilaksi endikasyonları

Aşağıdaki koşullarda kabul edilebilir	Parametre
FN olasılığı ~%20 ise veya Doz azaltmasının sonuca zarar vereceği varsayılıyorsa	Etkilenenler: ANC (mutlak nötrofil sayısı) düzelmesi, ateş, infeksiyon oranı, IV antibiyotik kullanımı, taburcu olmak Tartışmalı: İnfeksiyona bağlı mortalite Etkilenmeyenler: Sağkalım



EUROPEAN JOURNAL OF CANCER 42 (2006) 2433–2453

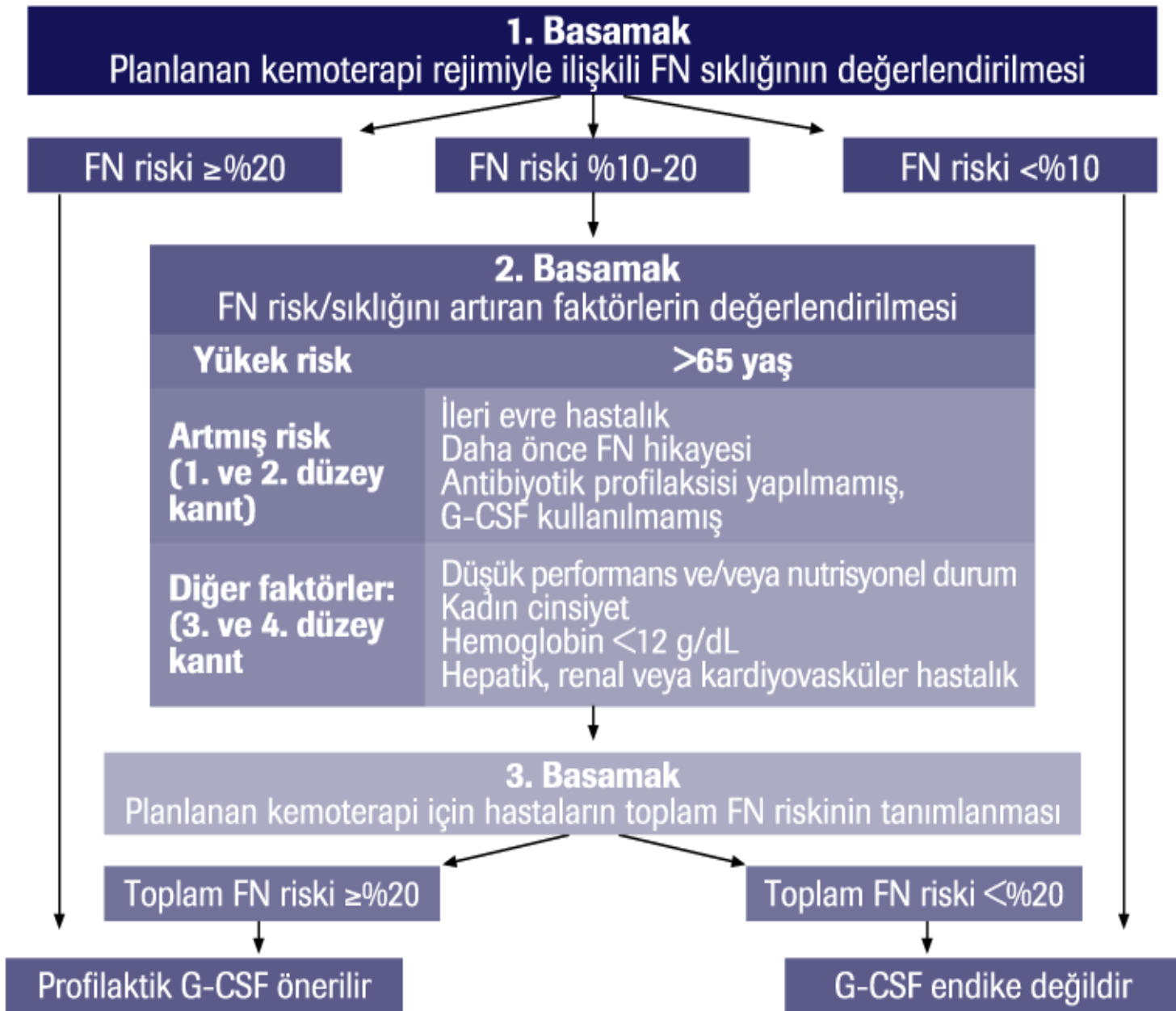


available at www.sciencedirect.com
journal homepage: www.ejconline.com



Lenfoma ve solid tümörü olan yetişkin hastalarda kemoterapiye bağlı febril nötropeni insidansını azaltmak için granülosit koloni stimülan faktör kullanımını anlatan EORTC kılavuzu

M.S Aapro^{a,}, D.A Cameron^{b,n}, R. Pettengell^{c,o}, J. Bohlius^{d,p}, J. Crawford^{e,q}, M.Ellis^{f,r}, N.Kearney^{g,s}, G.H. Lyman^{h,t}, V.C. Tjan-Heijnen^{i,u}, J. Walewski^{j,v}, D.C. Weber^{k,w}, C. Zielinski^{l,x}, European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) Guidelines Working Party*



EUROPEAN JOURNAL OF CANCER 42 (2006) 2433-2453

G-CSF: Yan etkiler

- **Kemik-kas-iskelet ağrıları (%20-30)**
- **Ateş**
- **Cilt döküntüsü**
- **Yorgunluk**
- **İshal**
- **Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları**
- **ALP ve LDH düzeylerinde artış**
- **Ödem**
- **Dispne**
- **Kutanöz vaskulit, Psoriasis ve Sweet sendromuna ait bulguları artırabilir**
- **Asemptomatik dalak büyümesi (uzun süreli kullanımda) ve Dalak rüptürü (nadir)**

G-CSF 'ye bağlı Nadiren Geliřen Ciddi kompllkasyonlar

- Dalak rüptürü
- Myokard infarktüsü
- Otoimmün hastalıkları alevlendirmekte
- Serebrovasküler hastalık
- Allojeneik kök hücre vericisinde aferezden 14 ay sonra çok nadiren AML bildirilmiştir

Rhabdomyolysis in a Healthy Peripheral Blood Stem Cell Donor following Mobilization with Filgrastim

Sibel Hacıoğlu^a Fevzi Altuntas^b Leylagul Kaynar^b Ismail Sari^a Turkan Patiroğlu^c
Mustafa Cetin^b

Background: Although granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) mobilization is generally well tolerated by healthy donors, there is also a wide spectrum of adverse events associated with it. Among these events, rhabdomyolysis in peripheral blood stem cell (PBSC) donors is very rare. In this paper, we present a first case of rhabdomyolysis after administration of filgrastim for PBSC mobilization. **Case Report:** A 6-year-old donor received 10 µg/kg/day filgrastim subcutaneously for 5 days. On the 3rd day of filgrastim, the donor complained of bone pain; a single dose of paracetamol (250 mg) was given to relieve pain. On the 4th day, she complained of bone pain, myalgia, and vomiting. On laboratory analysis, serum creatine phosphokinase was 1,095 U/l (40–226 U/l), LDH 312 U/l (100–190 U/l), aspartate aminotransferase 85 U/l (0–40 U/l), potassium 3.3 mmol/l (3.6–5.1 mmol/l). Urine myoglobin was 110 ng/ml (<5 ng/ml). Rhabdomyolysis was suspected on clinical and laboratory findings. Clinical manifestations regressed and the laboratory results returned to normal within three days after intravenously forced diuresis and potassium replacement. Stem cells were successfully harvested from peripheral blood on the 5th day of G-CSF therapy. **Conclusion:** Rhabdomyolysis is a rare but important adverse effect of G-CSF. Allogeneic PBSC donors should be closely monitored with regard to rhabdomyolysis after G-CSF administration in the mobilization setting.

SONUÇ

- CSF' lere yanıt alınabilmesi için hematopoetik prekürsör hücrelerin sağlam olması gerekir
- CSF verilme zamanlaması alınan sonuçlar üzerinde önemli rol oynamaktadır
- CSF' yi takiben görülen erken akut nötrofil artışı KI' den hızlı salınımına bağlıdır
- CSF' ler antibiyotiklerle in vivo sinerjist etki gösterirler.
- Belirlenmiş infeksiyonlarda AB' ler ile kombine edilebilir

SONUÇ

- CSF' ler iyi tolere edilirler. Güvenlidirler
- Lösemi ve lenfoma gibi kürabl hastalıklarda KT dozu azaltılmadan beraber kullanılabilir