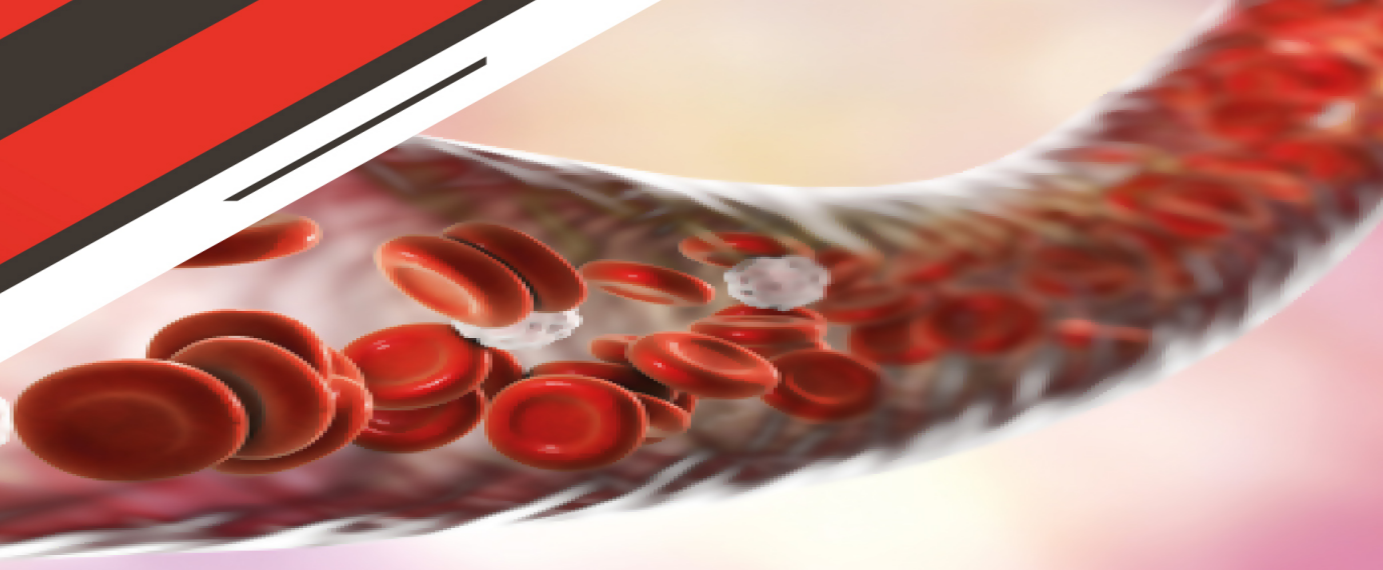



15. ULUSAL
AFEREZ KONGRESİ

24-27 Aralık 2020

SANAL KONGRE



PEDİATRİDE GRANÜLOSİT TRANSFÜZYONU

Dr. Sibel AKPINAR TEKGÜNDÜZ

Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği

26 ARALIK 2020

SUNUM PLANI

KİM GTX ADAYIDIR?



GRANÜLOSİT SÜSPANSİYONU NASIL ELDE EDİLİR?



ERİŞKİN VE PEDIATRİK OLGULARDA DENEYİM



ENDİKASYONLARA GÖRE NE KADAR ETKİLİ



TEKNİK KONULAR VE UYGULAMA



**KİM GRANÜLOSİT TRANSFÜZYONU
ADAYIDIR?**

Minimal kriterler

- $ANC < 500/mm^3$ (CGD gibi lökosit disfonksiyonu olan hastalar hariç)
- Bakteriyel veya fungal enfeksiyon kanıtı
- 48 saatlik antimikrobiyal tedaviye yanıtsızlık (hayatı tehdit eden durumlarda bu süre beklenmeyebilir)

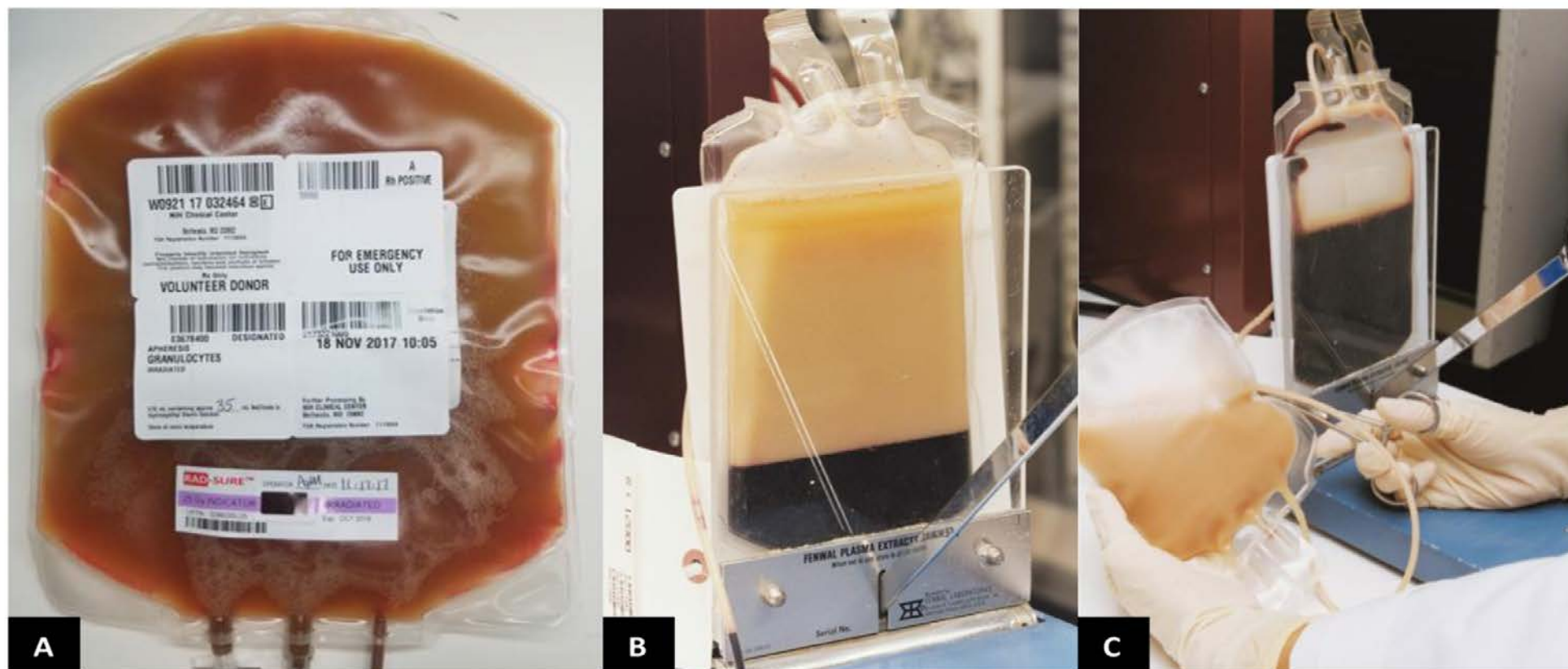
Kullanılmaması gereken durumlar

- Nötrofilin düzelmesi beklenmeyen ve daha fazla tedavi planlanmayan
- Nötropeni veya nötrofil disfonksiyonunun eşlik etmediği sepsis
- Sebebi bilinmeyen ateş

GRANÜLOSİT SÜSPANSİYONU NASIL ELDE EDİLİR?

	Volume (mL)	Hct (%)	Neutrophils ($\times 10^{10}$)	Lymphocytes ($\times 10^9$)	Platelets ($\times 10^9$)
Buffy Coat (single) [20]	55-65	35-59	0.04-0.2	0.6-2.8	50-105
Pooled Buffy Coat [20]	232-272	18-24	0.7-1.17	5.2-8.2	226-585
Apheresis (steroid only) ^a	215-330	10-15	1.2-2.7	1.5-2.0	50-180
Apheresis (G-CSF \pm steroid) ^a	300-375	10-15	4.0-8.4	1.5-5.0	50-250

^a Internal data, NIH.



ERİŞKİN VE PEDIATRİK OLGULARDA DENEYİM

G-CSF Döneminde Olgu Serileri: Erişkin

Study	N	Study design	Response (Fungal)	Response (Bacterial)
Grigg (1996) [60]	11	Retrospective	0% resolved	100% resolved
Price (2000) [58]	19	Prospective	0% with IA cleared infection	100% resolution
Lee (2001) [39]	25	Prospective	73% response	45% response
Illerhaus (2002) [62]	18	Retrospective	55% IPA responded	78% septicaemia responded
Hubel (2002) [71]	74	Retrospective	18% mould, 55% yeast stable	NS
Rutella (2003) [68]	22	Retrospective	57% (0% response in IFI)	54% response
Mousset (2005) [61]	44	Prospective	78% response at 30 days	92% response at 30 days
Safdar (2006) [104]	20	Retrospective	45% CR or PR, 15% stable	NS
Ofran (2007) [105]	47	Retrospective	64% infection-related survival	53% infection-related survival
Quillen (2009) [66]	32	Retrospective	44% survival	58% overall survival to discharge
Al-Tanbal (2010) [106]	22	Retrospective	75% survival	68% clinical improvement
Ang (2011) [107]	15	Retrospective	31% cleared	63% cleared
Kim (2011) [91]	128	Retrospective	47% control of IFI	53% overall control of infection
Safdar (2014) [108]	74	Retrospective	45% patients had IFI	46% overall response
Wang (2014) [109]	56	Retrospective	87% 30-day survival	92% 30-day survival
Marciano (2017) [88]	40	Retrospective	82% success	94% success

CR = complete response; IFI = invasive fungal infection; IA = invasive aspergillosis; IPA = invasive pulmonary aspergillosis; PR = partial response; NS = not specified.

G-CSF Döneminde Olgu Serileri: Çocuklar

Study	N	Study design	Response (Fungal)	Response (Bacterial)
Grigull (2006) [84]	32	Retrospective	67% survival	81% survival
Kikuta (2006) [80]	13	Prospective	50% response	73% response
Sachs (2006) [81]	27	Prospective	100% response	NS
Drewniak (2008) [76]	18	Prospective	73% response	100% response
Seidel (2009) [82]	69	Prospective	28-day survival probability 0.51 ± 0.12	28-day survival probability 0.89 ± 0.06
Graham (2009) [83]	13	Retrospective	50% survived to discharge	100% survived to discharge
Atay (2011) [78]	35	Retrospective	55% clinical response	65% clinical response
Ozturkmen (2013) [77]	10	Retrospective	50% response	80% response
Diaz (2014) [79]	18	Retrospective	80% response	100% response
Nikolajeva (2015) [110]	28	Retrospective	79% 100-day survival	50% 100-day survival

ENDİKASYONLARA GÖRE NE KADAR ETKİLİ

Kemoterapi veya HKHN ilişkili nötropeni

- En sık kullanım alanı
- Erişkin ve çocuklarda en fazla prospektif/retrospektif çalışmanın olduğu alan
- Buna karşın günlük pratikte kullanımı nadir

Enfeksiyon tedavisi-1

- Çoğu bakteriyel ve bazı fungal enfeksiyonların tedavisinde yeni antimikrobiyal tedaviler etkili
- Çoklu dirençli bakteriler ve fungal enfeksiyonlar halen büyük sorun
- Hiçbir çalışma GTX tedavisinin tartışmasız etkisini göstermedi

İnfeksiyon tedavisi-2: RING çalışması

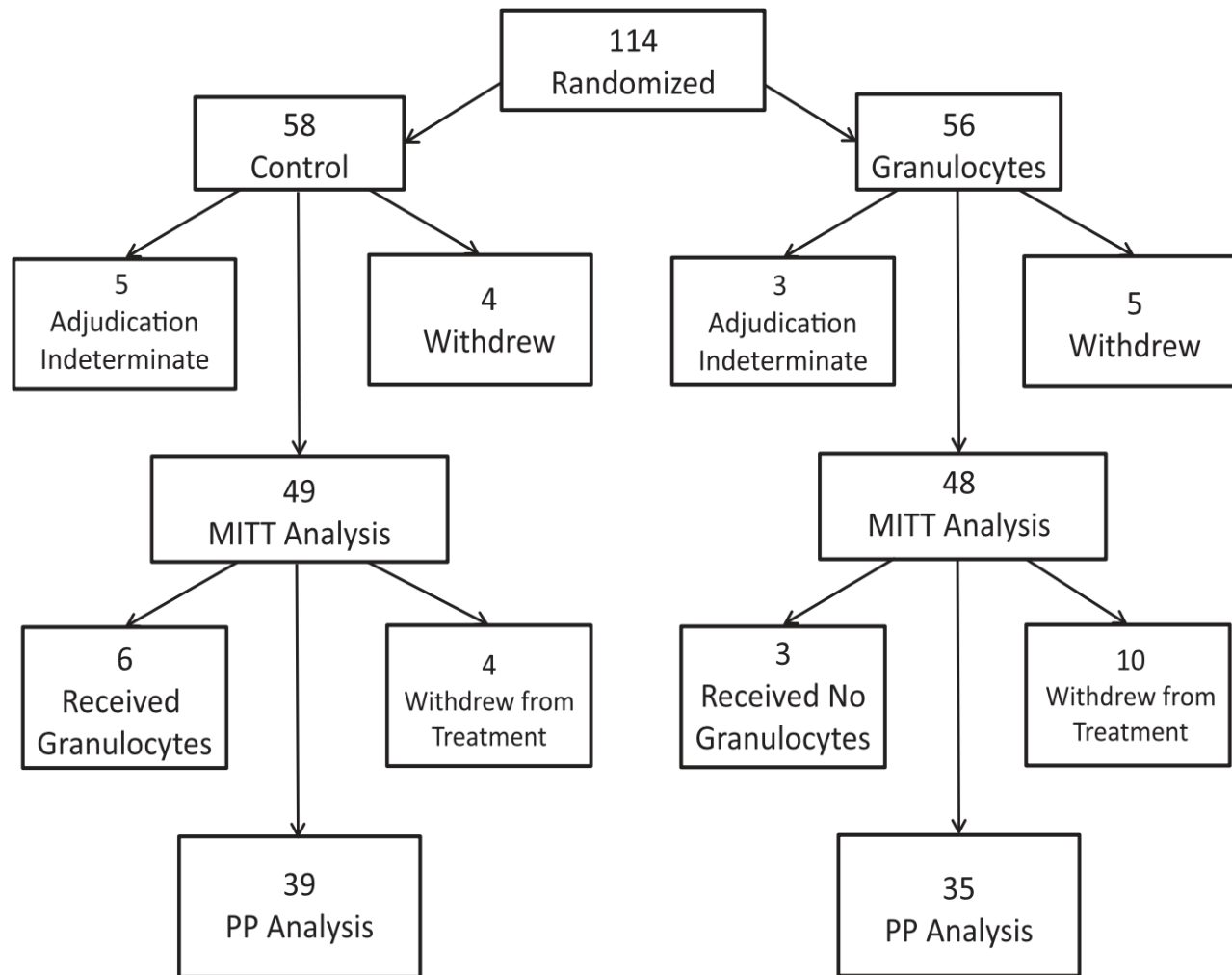


Regular Article

TRANSFUSION MEDICINE

Efficacy of transfusion with granulocytes from G-CSF/dexamethasone-treated donors in neutropenic patients with infection

Thomas H. Price,^{1,2} Michael Boeckh,^{1,3} Ryan W. Harrison,⁴ Jeffrey McCullough,⁵ Paul M. Ness,⁶ Ronald G. Strauss,⁷ W. Garrett Nichols,^{3,8} Taye H. Hamza,⁴ Melissa M. Cushing,⁹ Karen E. King,⁶ Jo-Anne H. Young,⁵ Eliot Williams,¹⁰ Janice McFarland,¹¹ Jennifer Holter Chakrabarty,¹² Steven R. Sloan,¹³ David Friedman,¹⁴ Samir Parekh,¹⁵ Bruce S. Sachais,^{16,17} Joseph E. Kiss,^{18,19} and Susan F. Assmann⁴

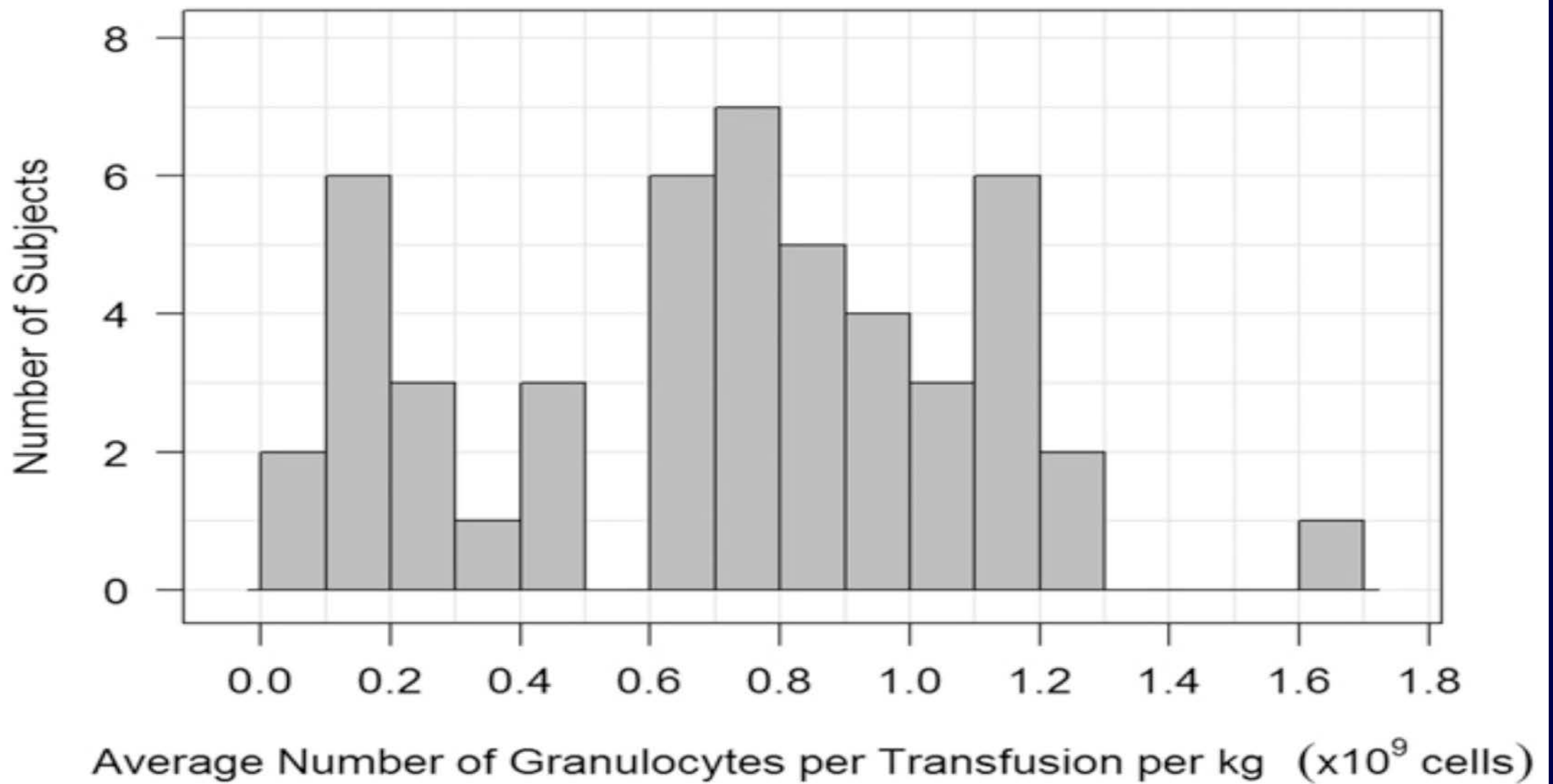


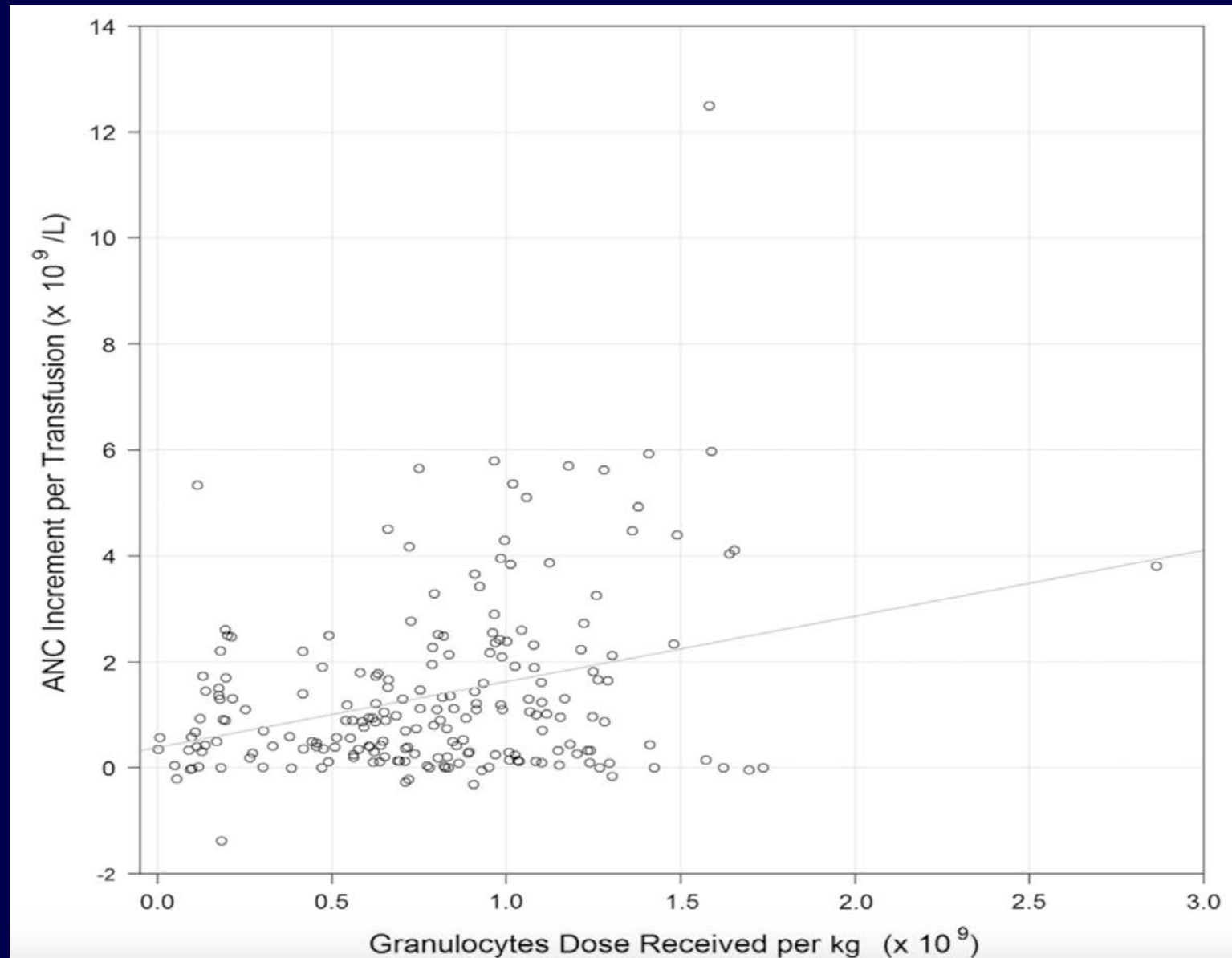
- Randomize, iki kollu, açık etiketli, faz-III çalışma kesin veya olası bakteriyel ya da fungal infeksiyon
 - KT veya HKHN
 - $ANC < 500/mm^3$
- Standart antimikrobiyal tedavi +GTX
- Donör: 480 mikrogram G-CSF + 8 mg DEX

	Treatment arm		<i>P</i> *
	Control, n = 49	Granulocytes, n = 48	
Age, y	46.9 + 20.2	54.9 + 17.1	.04
<18, n (%)	6 (12)	4 (8)	.24
18-64, n (%)	33 (67)	27 (56)	
>65, n (%)	10 (20)	17 (35)	
Male sex, n (%)	27 (55)	28 (58)	.84
Race, n (%)			.18
White	31 (63)	37 (77)	
Asian	4 (8)	1 (2)	
Black/African American	1 (2)	3 (6)	
Other/unknown	13 (27)	7 (15)	
ANC at randomization, cells/ μ L	43 \pm 88	59 \pm 100	.38
Cause of neutropenia, n (%)			.83
HSC transplantation	8 (16)	8 (17)	
Chemotherapy	36 (73)	37 (77)	
Other	5 (10)	3 (6)	
Underlying disorder, n (%)			.73
Acute lymphocytic leukemia	6 (12)	6 (13)	
Acute nonlymphocytic leukemia	31 (63)	32 (67)	
Chronic myelogenous leukemia	2 (4)	0 (0)	
Chronic lymphocytic leukemia	1 (2)	0 (0)	
Non-Hodgkin lymphoma	3 (6)	4 (8)	
Myelodysplasia	1 (2)	2 (4)	
Myeloma	1 (2)	0 (0)	
Aplastic anemia	2 (4)	0 (0)	
Other malignancy	0 (0)	1 (2)	
Other	2 (4)	3 (6)	

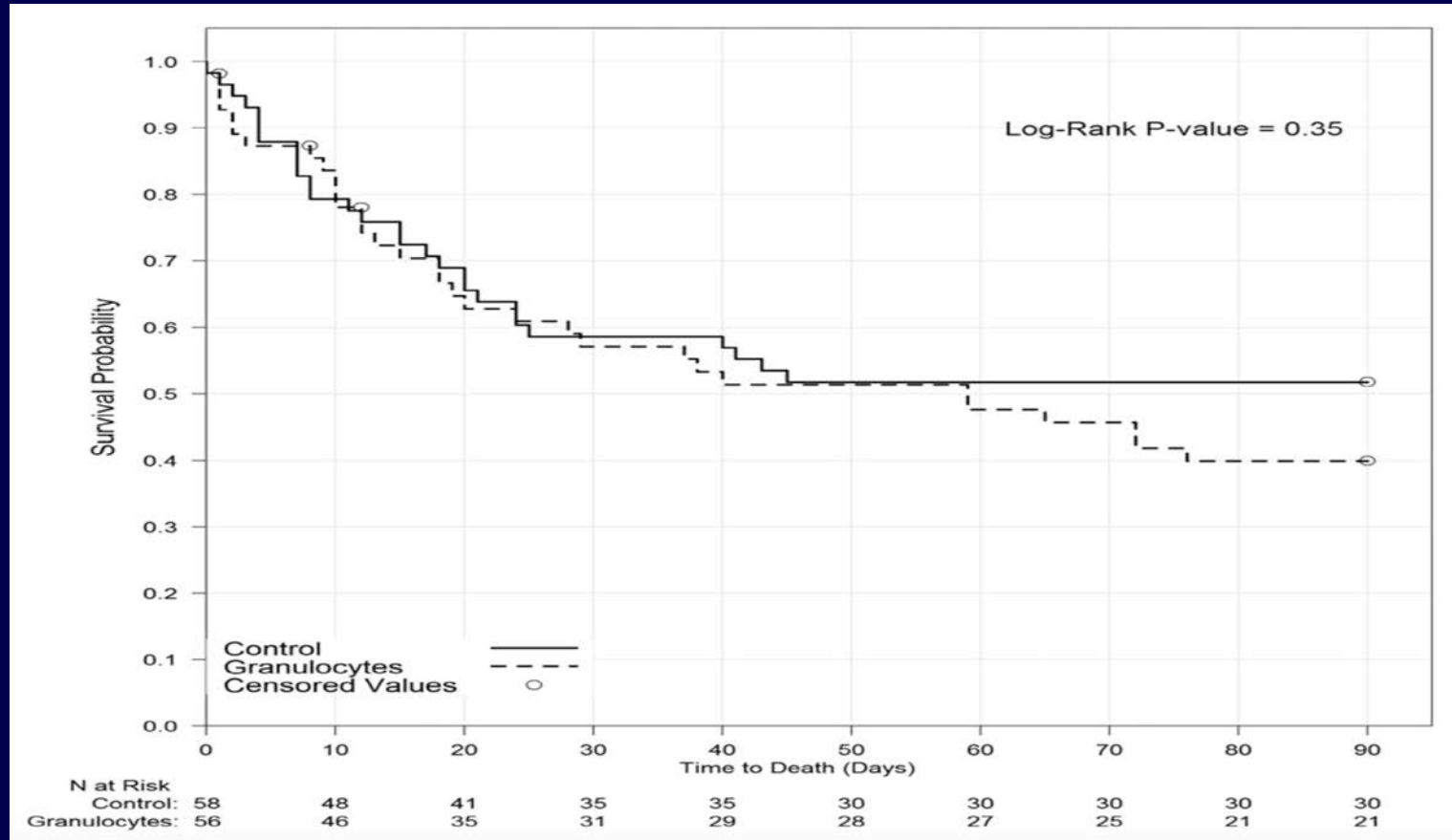
	Treatment arm		<i>P</i> *
	Control, n = 49	Granulocytes, n = 48	
Infection at enrollment, n (%)			.48†
Proven fungal	15 (31)	11 (23)	
Bloodstream			
<i>Candida</i>	6 (12)	3 (6)	
Zygomycetes	1 (2)	0 (0)	
Mold not specified	1 (2)	0 (0)	
Pulmonary			
<i>Aspergillus</i>	1 (2)	2 (4)	
Zygomycetes	1 (2)	0 (0)	
Facial/sinus			
<i>Aspergillus</i>	0 (0)	2 (4)	
Zygomycetes	0 (0)	1 (2)	
Skin/soft tissue			
<i>Aspergillus</i>	1 (2)	1 (2)	
<i>Fusarium</i>	0 (0)	1 (2)	
Disseminated			
<i>Candida</i>	1 (2)	2 (4)	
<i>Fusarium</i>	1 (2)	0 (0)	
Other			
<i>Aspergillus</i>	1 (2)	0 (0)	
Mold not specified	1 (2)	0 (0)	
Probable/presumptive pulmonary fungal	9 (18)	11 (23)	
Typhlitis	2 (4)	5 (10)	
Invasive bacterial	13 (27)	8 (17)	
Bacteremia alone	10 (20)	13 (27)	

	Treatment arm		<i>P</i> *
	Control, n = 49	Granulocytes, n = 48	
Signs/symptoms			
Fever	46 (94)	41 (85)	.20
Pulmonary Sx/signs, n (%)	30 (61)	30 (63)	>.99
Dyspnea, n (%)	10 (20)	10 (21)	>.99
Respiratory rate, per min	23.4 ± 6.1	20.6 ± 4.6	.03
FIO ₂	0.42 ± .23	0.40 ± .24	.76
Arterial O ₂ saturation, %	96.0 ± 3.5	95.4 ± 5.5	.83
Ventilator, n (%)	10 (20)	9 (19)	>.99
Nasal/sinus Sx/signs, n (%)	4 (8)	9 (19)	.15
CNS Sx/signs, n (%)	11 (22)	7 (15)	.31
Skin nodules/papules, n (%)	5 (10)	7 (15)	.76
Zubrod score,‡ >2, n (%)	34 (69)	36 (75)	.65

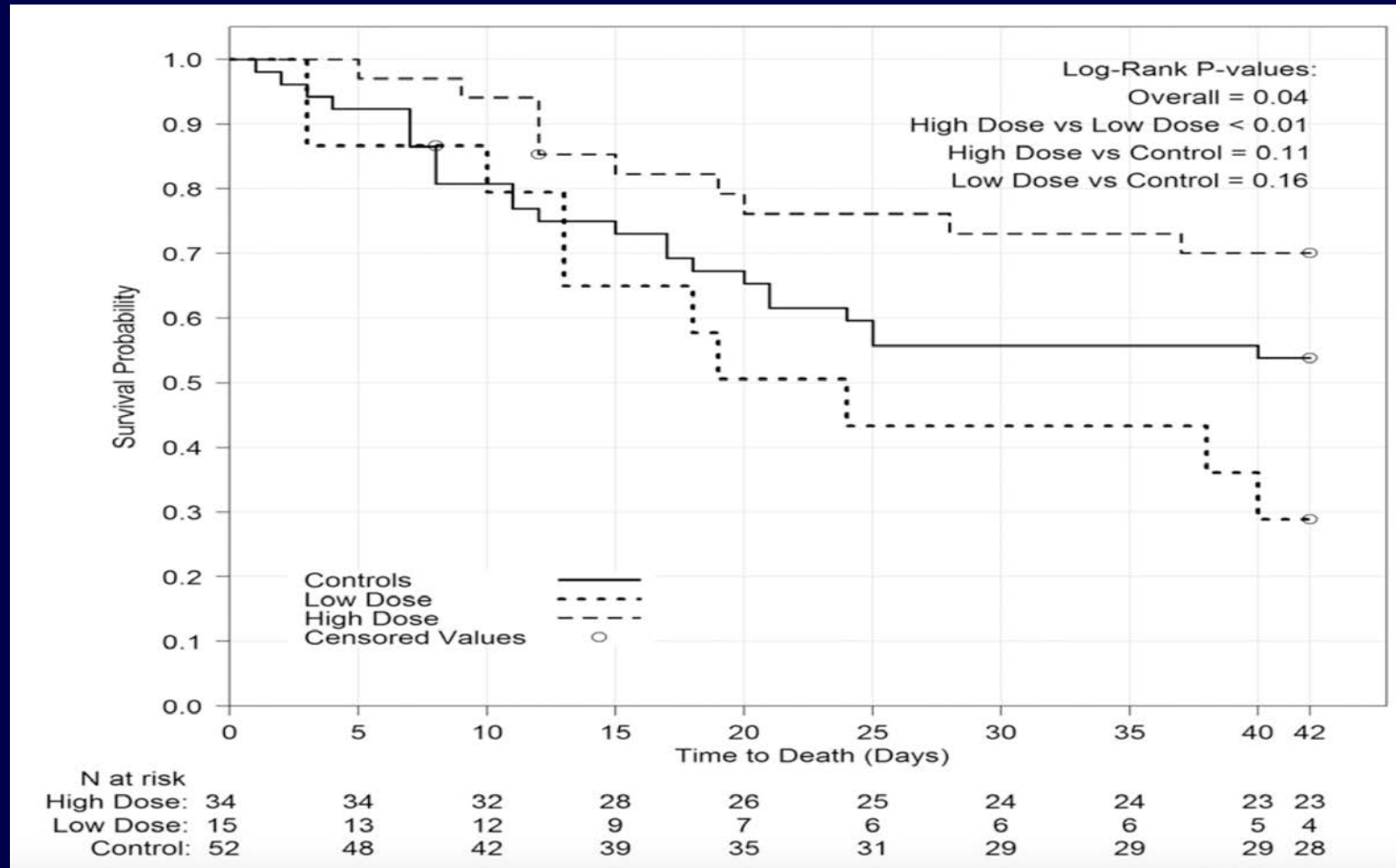




RING: 90 günlük sağkalım



RING: Doz ilişkili 6 haftalık sağkalım



Enfeksiyon profilaksisi

- Metaanaliz (11 çalışma; toplam 653 hasta)
- KT veya HKHN ilişkili nötropeni
- Profilaktik GTX⁺ ve profilaktik GTX⁻
- 30 günlük mortalite ve genel enfeksiyon oranları farksız
- $> 10 \times 10^{10}$ / gün granülosit dozları daha etkili olma eğiliminde

Aplastik Anemi

- 11 yıllık NIH deneyimi
- n: 32
- GTX öncesinde alloimmunizasyon: %25
- Hiçbir hastada GTX sonrası TRALI gelişmedi
- GTX sonrası ANC artışı alloimmunizasyondan bağımsız
- Genel sağkalım: %58
- İFİ olanlarda sağkalım: %44

CGD

- Küçük çalışma ve olgu bildirimleri invaziv aspergilloz gelişen CGD hastalarında GTX tedavisinin etkili olabileceğine işaret ediyor

Bielorai B. Bone Marrow Transplant 2000; 26: 1025
İkinciogullari A. Ther Apher Dial 2005; 9: 137
Ozsahin H. Blood 1998; 92: 2719

Neonatal sepsis

- Metaanaliz
- GTX tedavisinin neonatal sepsis olgularında etkililiği konusunda henüz yeterli kanıt yok

TEKNİK KONULAR VE UYGULAMA

Donör seçimi-1

- Donör olmak için gereken asgari kriterleri taşımali
- Tıbbi onam alınmalı
- ABO/Rh uyumlu olmalı
- Son 1 aylık dönemi kapsayan bulaşıcı infeksiyon testleri negatif olmalı
- G-CSF uygulaması gerekiyor ise hamileler ve hemoglobinopatili donörler uygun olmaz
- Damar yolu uygun olmalı

Donör seçimi-2

- Steroid kullanımına engel durum olmamalı (DM, HT, Glokom vs)
- HES allerjisi olmamalı
- Mümkünse CMV- hasta için CMV- verici tercih edilmeli
- HKHN yapılma olasılığı olan hastalarda alloimmunizasyonu önlemek için aile içi donör kullanımından kaçınılmalı
- < 50 yaş bayan donör adaylarında gebelik testi negatif olmalı ya da tubal ligasyon/histerektomi öyküsü olmalı

Donör güvenliği-1

Original Clinical Science—General



Safety of Living Donation of Hematopoietic Stem Cells

Jeff Szer, MBBS, FRACP,¹ Heidi Elmoazzen, PhD,² Mirjam Fechter, MD,³ William Hwang, MBBS, FRCP,⁴ Matti Korhonen, MD, PhD,⁵ John Miller, MD, PhD,⁶ Thilo Mengling, MD,⁷ Bronwen Shaw, MBChB, PhD,⁸ and Jerry Stein, MD⁹

Szer J. Transplantation 2016; 100: 1329-31

Donör güvenliği-2

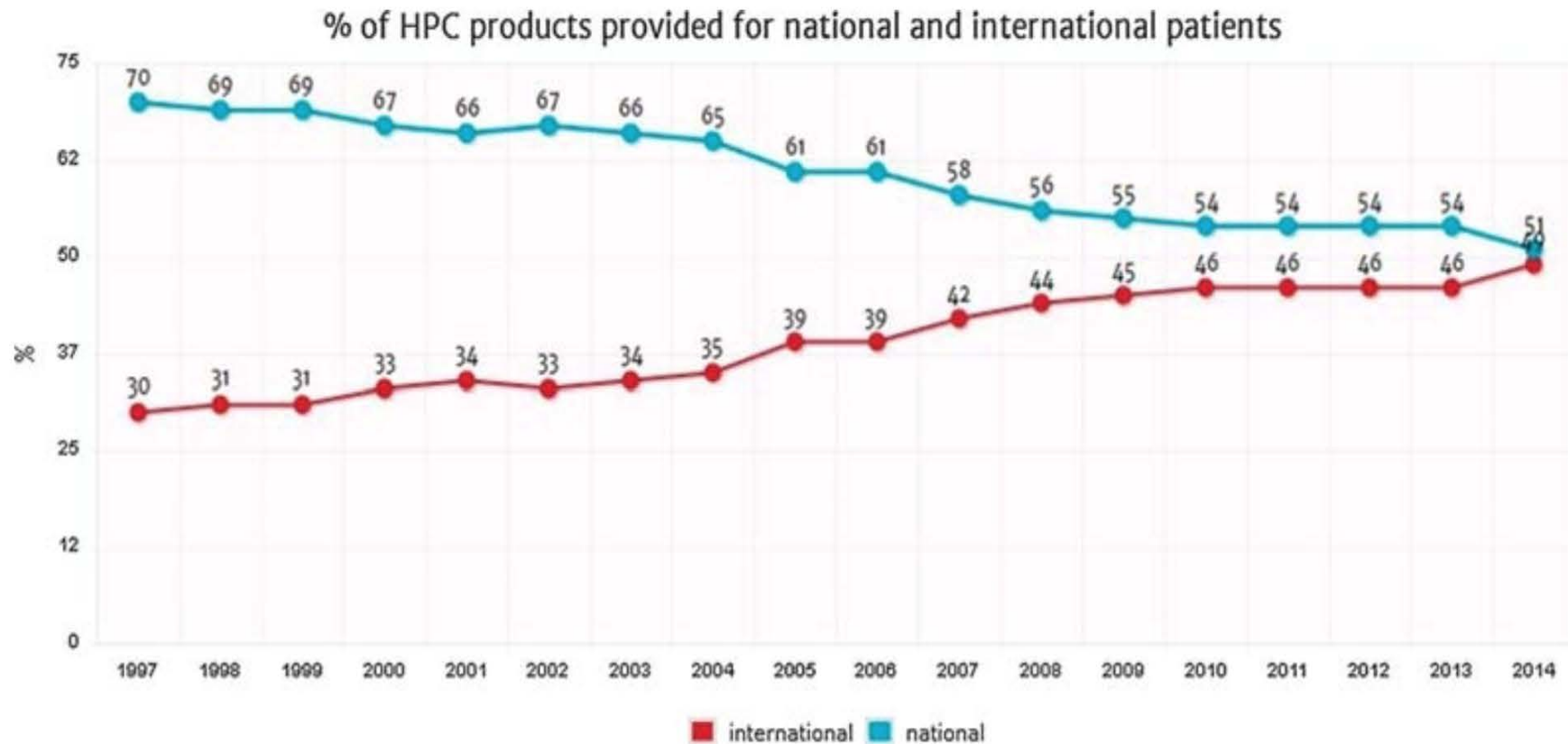


FIGURE 1. Numbers of hematopoietic stem cell products provided for patients within the country of provision and across national borders by year.

Donör güvenliği-3

- 2014
- Toplam URD: 12856
- 15 ülkeden 50 olay bildirimi (BM: 9; PB: 41)
- 13 solid, 3 hematolojik malinite
- 14 malinite donasyondan 1 yıl sonra gelişmiş

Donörün uyarılması

- Uygulamalar merkezler arasında heterojen
- G-CSF 5 mikrogram/kg + DEX 8 mg etkili
- WBC $> 50000/\text{mm}^3$ ise G-CSF uygulanmaz
- G-CSF/DEX sonrası 12. saatte toplama başlatılır
- Toplama sıklığı ve toplam donasyon sayısı konusunda rehber yok
- Bir yılda en fazla 24, haftada en fazla 2 donasyon ve 2 donasyon arası en az 48 saat akılcı

Toplama, işleme ve saklama

- 2.5-3 saat süren aferez seansında yaklaşık 7-10 litre kan işlenir
- Antikoagülan: sitrat (hipokalsemiye dikkat!)
- HES: Eritrosit bulaşını azaltır
- TA-GvHD: Ürün mutlaka ışınlanmalı (25-30 Gy)
- Hasta plazması ile cross-match yapılmalı
- G-CSF ile uyarılmış donörlerden elde edilen ürünlerin oda ısısında en az 24 saat fonksiyonel kaldıkları gösterilmiş olsa da genel eğilim ürünün bekletilmeden uygulanması yönünde

Transfüzyon

- Öncesinde premedikasyon (500 mg asetaminofen+25 mg difenhidramin)
- Standart kan transfüzyon setleri (170 mikron çaplı)
- Lökosit filtresi kullanılmaz!!!
- Ürün çalkalanmamalıdır
- Transfüzyona yavaş başlanır (2 ml/dakika)
- Ürün 2-4 saat içinde transfüze edilir
- Hastada ANC yanıtı günlük kontrol edilir

Doz

- <10 kg : $1-2 \times 10^9$ /kg nötrofil
- >10 kg : 1×10^{10} /kg nötrofil
- Adölesan : $5-8 \times 10^{10}$ /kg nötrofil

Sonlandırma

- Enfeksiyonun klinik belirti ve bulgularının kaybolması
- 3 gün süreyle GTX yapılmaksızın ANC > 500/mm³ seyretmesi
- Palyatif tedavi kararı verilmesi

Komplikasyonlar

- %25-50 hafif/orta, %1 ciddi yan etki izlenir¹
- %5 olguda pulmoner komplikasyonlar (öksürük, dispne, hipoksemi)²
- TA-GvHD (ürünün ışınlanması ile önlenabilir)
- CMV bulaşı (CMV- hastaya CMV- ürün kullanımı ya da bu mümkün değilse CMV reaktivasyonunun yakın izlemi yapılmalı)
- Alloimmunizasyon (AA olgularında GTX sürecinde %17 anti-HLA antikor gelişimi)³

¹Petz LD. Clinical Practice of Transfusion Medicine, 3rd ed, p.423

²Hester JP. J Clin Apher 1995; 10: 188

³Quillen K. Haematologica 2009; 94: 1661