PERİFERİK KÖK HÜCRE MOBİLİZASYONU

ULUSAL DENEYİM VE TAD ÖNERİLERİ

Erman Öztürk

Ulusal Deneyim

Contents lists available at ScienceDirect

Transfusion and Apheresis Science

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

Original Article

Current practice of autologous hematopoietic progenitor cell mobilization in adult patients with multiple myeloma and lymphoma: The results of a survey from Turkish hematology research and education group (ThREG)

Emre Tekgündüz[a,*], Fatih Demirkan[b], Filiz Vural[c], Hakan Göker[d], Hakan Özdoğu[e], İlhami Kiki[f], İsmet Aydoğdu[g], Leylagül Kaynar[h], Mehmet Ali Erkurt[i], Seçkin Çağırgan[j],

Tekgunduz E. Transfus Apher Sci 2017; 56: 804-8.

Ulusal Deneyim

- 27 Erişkin nakil merkezi.
- Kök hücre mobilizasyon rejimleri ve uygulamaları soruldu.
- Çoktan seçmeli 15 soru.
- Elektronik ortamda doldurulduu.

Ulusal Deneyim

1) What is your first choice of myeloid growth factor and dose schedule in adult patients undergoing autologous HPCM?
a) Filgrastim 10 μg/kg/day single dose (n: 9; %33.3)
b) Filgrastim 5 μg/kg/day twice daily (n: 18, %66.7)
c) Lenograstim 10 μg/kg/day (single or split dose)
d) Other

TÜRKÖK 437 donörün verisinde 274 (%62) Filgrastim 1x1 kullanılmakta.

2) What is the maximum duration (days) of leukapheresis in adults undergoing autologous HPCM?
a) 2 (n: 6; %22.2)
b) 3 (n: 11; %40.8)
c) 4 (n: 5; %18.5)
d) Others (n: 5; %18.5)

3) What is the minimal dose of $CD34^+$ cells required for single AHCT in adult patients?
a) 2×10^6/kg (n: 22; 81.5%)
b) 3×10^6/kg (n: 4; 14.8%)
c) 5×10^6/kg (n: 1; 3.7%)
d) Other

Ulusal Deneyim

4) What is the optimal dose of $CD34^+$ cells required for single AHCT in adult patients?
a) 3×10^6/kg (n: 5; 18.5%)
b) 4×10^6/kg (n: 7; 25.9%)
c) 5×10^6/kg (n: 13; 48.2%)
d) Other (n: 2; 7.4%)

5) For how many AHCT procedures do you desire to collect $CD34^+$ cells in adult patients presenting with MM?
a) 1 (n: 2; 7.4%)
b) 2 (n: 25; 92.6%)
c) 3

6) What is your preferred HPCM strategy in adult patients who are candidates for AHCT and do not need chemotherapy for tumor reduction?
a) Step-by-step approach (G-CSF alone as first line, chemomobilization as second line and plerixafor+G-CSF as third line if both first and second line attempts fail) (n: 5; 18.5%)
b) Risk-adapted mobilization (Step-by-step approach for patients without high-risk features for mobilization failure. Patients who are predicted poor mobilizers receive chemomobilization at first line, plerixafor+G-CSF as second line attempt if chemomobilization fails) (n: 17; 63%)
c) Chemomobilization as first line without any risk classification, plerixafor+G-CSF as second line if chemomobilization fails) (n: 5; 18.5%)
d) Other

Ulusal Deneyim

7) [a]If you use risk-adapted mobilization strategy at your institution, how do you define high-risk patients for mobilization failure?
a) According to a written risk-adapted algorithm (n: 2; 11.8%)
b) Case by case decision (n: 15; 88.2%)

8) According to your opinion, what is the optimal first line strategy for autologous HPCM in patients who do not need tumor reduction?
a) Step-by-step approach as defined in question 6 (n: 7; %26)
b) Risk-adapted mobilization as defined in question 6 (n: 10; %37)
c) For all patients who received stand-alone mobilization with G-CSF or chemomobilization, patients predicted to be poor mobilizers (low peripheral blood CD34+ cell count or lower than desired stem cell yield at the first day of leukapheresis) receive plerixafor (just-in time or on-demand plerixafor approach) (n: 10; %37)
d) Other

9) What is your second choice of autologous HPCM strategy for patients who are candidates for AHCT, have failed chemomobilization at first line and do not need tumor reduction?
a) Plerixafor+G-CSF (n: 26; %96.3)
b) G-CSF alone
c) Chemomobilization with a different chemotherapy (n: 1; 3.7%)

Ulusal Deneyim

10) What are the features to define the success of an optimal mobilization strategy (more than one response possible)
a) Cost (n: 20; 74.1%)
b) Toxicity (n: 17; 63%)
c) Need for hospitalization (n: 14; 51.9%)
d) Achievement of minimal number of CD34+ cells required for one AHCT procedure (n: 14; 51.9%)
e) Achievement of optimal number of CD34+ cells required for desired number of AHCT procedures (n: 26; 96.3%)
f) Time interval from the beginning of first line mobilization to collection of required $CD34^+$ cell dose (n: 8; 29.6%)

11) Do you analyze peripheral blood $CD34^+$ cell count before initiation of leukapheresis?
a) Yes (n: 26; 96.3%)
b) No (n: 1; 3.7%)

12) When do you perform peripheral blood $CD34^+$ cell count in patients who receive stand-alone (G-CSF only) HPCM?
a) At 4^{th} day of initiating G-CSF mobilization (n: 9; 33.3%)
b) At 5^{th} day of initiating G-CSF mobilization (n: 18; 66.7%)
c) Other

TÜRKÖK 437 donörün verisinde
4. Gün 58 (%13), 5. gün 358 (%82)

13) When do you perform peripheral blood $CD34^+$ cell count in patients who receive chemomobilization?
a) When WBC > 1000/mm^3 following leukocyte nadir (n: 22; 81.5%)
b) When WBC > 5000/mm^3 following leukocyte nadir (n: 5; 18.5%)
c) When WBC > 10000/mm^3 following leukocyte nadir

Ulusal Deneyim

14) When do you perform peripheral blood $CD34^+$ cell count in patients who receive HPCM with plerixafor+G-CSF?

a) At 4^{th} day of initiating G-CSF (n: 13; %48.1)
b) At 5^{th} day of initiating G-CSF (n: 14; %51.9)
c) Other

15) What is your threshold for peripheral blood $CD34^+$ cell count to initiate leukapheresis?

a) > 5/μL (n: 2; 7.4%)
b) > 10/μL (n: 14; 51.9%)
c) > 20/μL (n: 11; 40.7%)
d) Other

Original article

Autologous stem cell transplantation and stem cell mobilization kinetics in elderly patients with B cell non-Hodgkin lymphoma

Mehmet Hilmi Dogu[a,*], Seçkin Çagirgan[b], Serkan Ocakci[b], Ali Hakan Kaya[c], Kadir Ilkkilic[d], Neslihan Mandaci Sanli[e], Selda Kahraman[b], Rafet Eren[a], Emre Tekgunduz[c], Sibel Hacioglu[d], Leylagul Kaynar[e], Mehmet Ali Erkurt[f], Fevzi Altuntas[c,g]

[a] Istanbul Training and Research Hospital, Hematology Clinic, Istanbul, Turkey

- Yaşlı NHL hastalarında mobilizasyon kinetiği
- 36 hasta, 34,5 aylık medyan izlemde %58 sürvi saptandı.
- **Sonuçta**
- Yaş,
- Mobilizasyon öncesi alınan kemoterapi siklüsü,
- Radyoterapinin
- Final üründeki CD34+ hücre sayısına etkisinin olmadığını saptadılar.

Original Article

Biosimilar filgrastim (leucostim®) have similar efficacy in steady-state hematopoietic progenitor cell mobilization compared to original filgrastim (neupogen®) and lenograstim (granocyte®): A retrospective multicenter study

Ömür Kayıkçı[a,*], Emre Tekgündüz[a], Ali Hakan Kaya[a], Hakan Göker[b], Alma Aslan[c], Dicle İskender[a], Sinem Namdaroglu[a], Aysegul Tetik[a], Şerife Koçubaba[a], Fevzi Altuntaş[a,d]

- 146 hastada mobilizasyonda orijinal molekül ve biyobenzerler
- Biyobenzerler: Leucostin ve Granocyte

Evaluation of the efficacy and safety of original filgrastim (Neupogen®), biosimilar filgrastim (Leucostim®) and Lenograstim (Granocyte®) in CD34+ peripheral hematopoietic stem cell mobilization procedures for allogeneic hematopoietic stem cell transplant donors

Serdar Sivgin [a,*], Esen Karakus [a], Muzaffer Keklik [a], Gokmen Zararsiz [b],

Which regimen is better for stem cell mobilization of lymphoma patients?

Sinem Civriz Bozdağ [a,*], Emre Tekgündüz [a], Gamze Durgun [a], Abdurrahman Sarıca [b], Itır Şirinoğlu Demiriz [a], Şerife Koçubaba [a], Fevzi Altuntaş [a,b]

[a] Ankara Oncology Education and Research Hospital, Hematology and Stem Cell Transplantation Clinic, Ankara, Turkey
[b] Ankara Oncology Education and Research Hospital, Therapeutic Apheresis Center, Ankara, Turkey

- Lenfoma hastalarında kemo-mobilizasyon alternatifleri
  - Siklofosfamid (N:15)
  - ASHAP (N:11)
  - VGEPP (N:12)
- Siklofosfamid mobilizasyon başarısızlığı 5 (%33)
- ASHAP (%9) ve VGEPP (%8) başarısızlık
- ASHAP ve VGEPP'in mobilizasyonda başarısı ile güvenle kullanılabileceğini belirttiler

Contents lists available at ScienceDirect

Transfusion and Apheresis Science

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

Stem cell mobilization kinetics in elderly patients with multiple myeloma

Mehmet Hilmi Dogu[a,*], Hikmetullah Batgi[b], Mehmet Ali Erkurt[c], Sibel Hacioglu[d], Emre Tekgunduz[b], Emin Kaya[c], Dicle Iskender[b], Rafet Eren[a], Irfan Kuku[c], Fevzi Altuntas[b]

- 60-65 yaş ve >65 yaş, 59 hasta.
- Genç grup ile yaşlı grup arasında,
  - İşlem sayısı genç grupta daha az.
  - CD34+ hücre sayısı gruplar arası benzer
- Sonuç: MM tanılı, yaşlılarda mobilizasyon başarı ile yapılabilir.

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Transfusion and Apheresis Science

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

Predicting the successful peripheral blood stem cell harvesting

Itır Şirinoğlu Demiriz*, Sinem Civriz Bozdağ, Emre Tekgündüz, Bilge Uğur, Gamze Durgun, Şerife Koçubaba, Fevzi Altuntaş

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

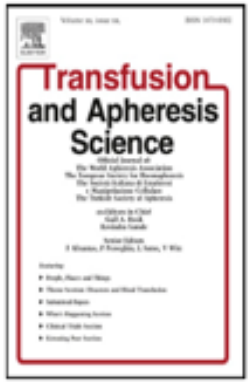
- 145 hastada
- Mobilizasyon üzerine bilinen risk faktörlerinden sadece trombositopeninin negatif etkisi.

TAD ÖNERİLERİ

Contents lists available at ScienceDirect

Transfusion and Apheresis Science

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



Original Article

Autologous hematopoietic progenitor cell mobilization and collection in adult patients presenting with multiple myeloma and lymphoma: A position-statement from the Turkish Society of Apheresis (TSA)

Tekgunduz E. Transfus Apher Sci 2017; 56: 845-49.

TAD ÖNERİLERİ

- ✓Orjinal/biyobenzer filgrastim ve lenograstim benzer etkililikte
- ✓Biyobenzer filgrastimler maliyet etkin görünmektedir.
- ✓Mobilizasyonda (10µg/kg/gün), kemomobilizasyonda (5 µg/kg/gün) ve plerixafor ile mobilizasyonda önerilen dozlarda kullanılabilir.
- ✓Filgrastimin günde tek veya çift doz kullanımı arasında fark yoktur.
- ✓

TAD ÖNERİLERİ

- ✓Tek oto-HKHN için minimal $2x10^6$/kg $CD34^+$ hücre toplanmalıdır.
- ✓Bu değer çift oto-HKHN yapılabilen MM olguları için minimal $4x10^6$/kg $CD34^+$ hücre olmalıdır.
- ✓İdeal kök hücre dozu tek oto-HKHN için 4-5 $x10^6$/kg $CD34^+$ toplanmalıdır.
- ✓Minimal kök hücre hedefine en fazla 3, ideal kök hücre hedefine ise 4 gün içinde ulaşılması tercih edilmelidir.

TAD ÖNERİLERİ

- ✓Toplama öncesi tüm hastalarda periferik kan $CD34^+$ hücre miktarı değerlendirilmelidir.
- ✓Ölçüme G-CSF ve plerixafor ile mobilizasyonda 4-5. günlerde başlanır.
- ✓ Kemomobilizasyonda $CD34^+$ hücre monitörizasyonuna WBC 4000-5000/mm^3 düzeyinde başlanır.

TAD ÖNERİLERİ

- ✓Özellikle preemptif plerixafor seçeneği yoksa mobilizasyona başlamak için periferik kan $CD34^+$ hücre sayısının min 5 /µL olmak üzere 15-20/µL düzeyinde olması tercih edilmelidir.
- ✓Periferik kan $CD34^+$ hücre sayısının <15 /µL olması durumunda preemptif prelixafor tercih edilebilir.
- ✓WBC > 100000/mm^3 olduğunda G-CSF, > 75000/mm^3 olduğunda plerixafor kesilmelidir.
- ✓Risk temelli mobilizasyon stratejisi uygulayan merkezlerin yazılı algoritma çevçevesinde hareket etmeleri önerilir.

7) [a]If you use risk-adapted mobilization strategy at your institution, how do you define high-risk patients for mobilization failure?
a) According to a written risk-adapted algorithm (n: 2; 11.8%)
b) Case by case decision (n: 15; 88.2%)

TAD ÖNERİLERİ

- ✓Preemptif plerixafor kullanımı tercih edilmelidir.
- ✓Preemptif plerixafor kulanılamıyorsa ilk basamakta kemomobilizasyon tercih edilebilir.
- ✓Tümör redüksiyonu gereken lenfoma olgularında hastalığa özgü kemoterapi kullanılmalıdır.
- ✓MM olgularında indüksiyon ve/veya kurtarma tedavilerinden bağımsız olarak yüksek doz siklofosfamid veya etoposid tercih edilebilir.

TAD ÖNERİLERİ

- ✓Mobilizasyon başarısızlığı riskinin düşük olduğu değerlendirilen,
- ✓Tümör redüksiyonu gerekmeyen, kemomobilizasyon için uzun süreli hospitalizasyon ve infeksiyon risklerini almak istemeyen hastalarda
- ✓İlk basamakta tek başına G-CSF ile mobilizasyon tercih edilebilir.
- ✓Mobilizasyon başarısızlığını öngörme konusunda risk faktörleri yanıltıcıdır.
- ✓Günlük pratikte kullanım için risk skorlama sistemlerinin valide edilmesi şarttır.

Kemomobilizasyonun G-CSF temelli mobilizasyona göre avantaj ve dezavantajları

Avantajlar

- Daha az aferez seansı
- Hastalık tedavisine eklenebilme özelliği
- Daha yüksek CD34+ hücre sayısı sağlamakta
- Aferez ürününde tümör hücre kontaminasyonunu minimuma indirmekte

Dezavantajlar

- Artmış infeksiyon riski
- Kemoterapi sonrası mobilizasyon zamanının öngörülememesi
- Hastanede yatış süresinde artış
- Artmış kan transfüzyon ihtiyacı
- Artan maliyet

Kemomobilizasyon

Mobilization chemotherapy		G-CSF application		PB CD34⁺ assessment
Name	Duration	Start	Minimum duration (days)	Start
CAD	d 1-4	d 9	4	d 13
Cd	d 1-3	d 7	4	d 11
C	d 1-2	d 5	5	d 10
(R)CHOP	d 1-5	d 6	5	d 11
(R)CHOEP	d 1-5	d 6	5	d 11
(R)DHAP	d 1-4	d 9	5	d 14
(R)ICE	d 1-3	d 6	6	d 12
(R)AraC/TT	d 1-2	d 5	5	d 10
PEI	d 1-5	d 6	6	d 12
VIDE	d 1-3	d 5	7	d 12
GMALL C1	d 1-5	d 7	7	d 14

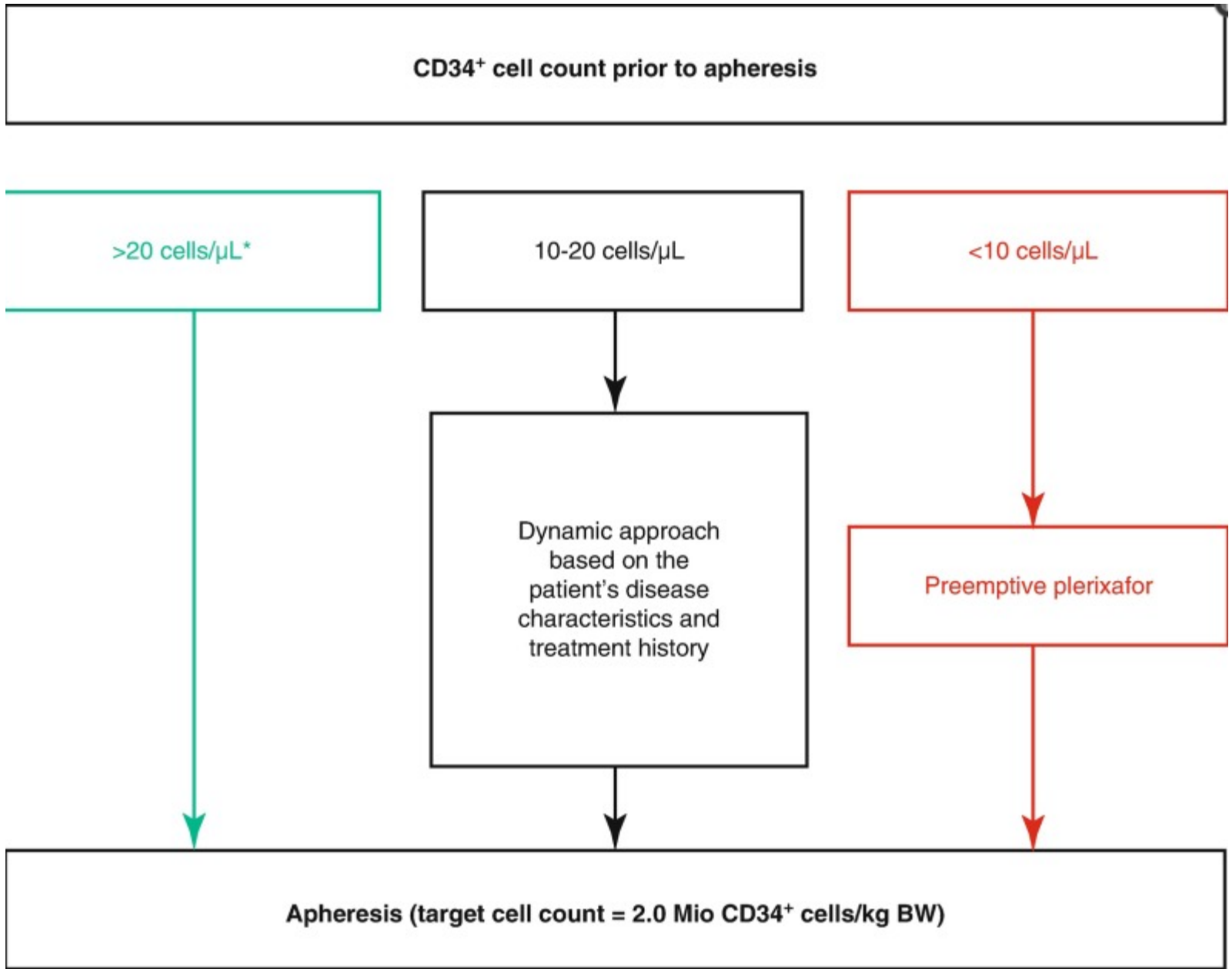
Kriegsmann et al. / Biol Blood Marrow Transplant 2018

Mobilizasyonda Yüksek Riskli Hasta

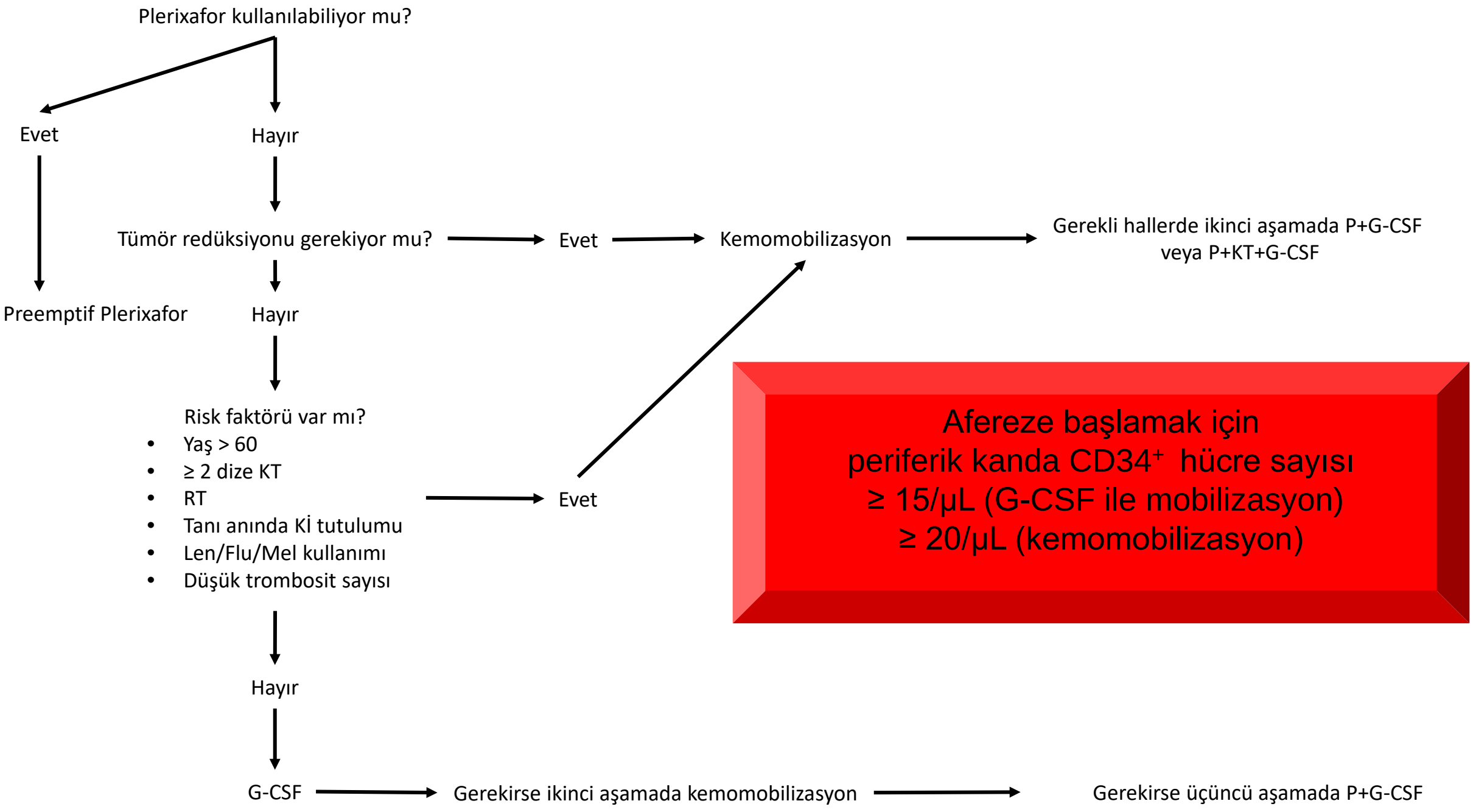
- Yaş > 60 üstü
- İleri evre hastalık
- ≥ 2 dize Kemoterapi
- Radyoterapi
- Tanı anında Kİ tutulumu
- Lenalidomid,Fludarabin, Melfalan kullanımı
- Aferez Öncesi düşük CD34+ hücre sayısı
- Düşük trombosit sayısı

EBMT El kitabı 7. Baskı

Yetersiz Mobilizasyon Olasılığı



EBMT El kitabı 7. Baskı


Plerixafor kullanılabiliyor mu?
Evet
Hayır
Preemptif Plerixafor
Tümör redüksiyonu gerekiyor mu?
Evet
Kemomobilizasyon
Gerekli hallerde ikinci aşamada P+G-CSF veya P+KT+G-CSF
Hayır
Risk faktörü var mı?
• Yaş > 60
• ≥ 2 dize KT
• RT
• Tanı anında Kİ tutulumu
• Len/Flu/Mel kullanımı
• Düşük trombosit sayısı
Evet
Afereze başlamak için
periferik kanda CD34+ hücre sayısı
≥ 15/μL (G-CSF ile mobilizasyon)
≥ 20/μL (kemomobilizasyon)
Hayır
G-CSF
Gerekirse ikinci aşamada kemomobilizasyon
Gerekirse üçüncü aşamada P+G-CSF

Mobilizasyon rejimleri

- ❑Hematopoetik büyüme faktörleri
  - ✓FDA & EMEA onaylı
    - G-CSF, GM-CSF, Plerixafor (G-CSF ile birlikte)
  - ✓Diğer sitokinler
    - Pegfilgrastim, EPO, SCF (stem cell factor)
- ❑Kemoterapi+Büyüme faktörleri
  - ✓Cy, ARA-C, Etoposid vb.
  - ✓Hastalığa özgün rejimler:ICE, IVE, VIGEPP

Progenitors	Type of transplant	Amount of cells
BM progenitors	Autologous	TNC: 2×10^8/kg
	Allogeneic	TNC: 3×10^8/kg
PB progenitors	Autologous	Minimum: CD34 $>1 \times 10^6$/kg Optimum: CD34 $>2 \times 10^6$/kg
	Allogeneic MAC	Minimum: CD34 $>2 \times 10^6$/kg Optimum: CD34 $>4 \times 10^6$/kg
	Allogeneic RIC	Minimum: CD34 $>2 \times 10^6$/kg Optimum: CD34 $4–8 \times 10^6$/kg
Cord blood	HLA 4–6/6	TNC $>2.5–3 \times 10^7$/kg CD 34 $>1 \times 10^5$/kg

© EBMT and the Author(s) 2019 E. Carreras et al. (eds.), *The EBMT Handbook*, https://doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5_42

Plerixafor ile etkin mobilizasyon yöntemleri ve algoritmalar

Just-in-time Algoritma	**CD34 hedefi ve günlük ürün temelli**

- ✓ G-CSF ile mobilizasyonda 4. ve 5. gün sabahı çevre kanında kök hücre sayımı
- ✓ **5. gün** CD34 (<10) veya ilk gün aferez sonrası ürün <0.5 x10^6/kg ise plerixafor
- ✓ Başarısızlık oranı, aferez süresi azalır.
- ✓ Hasta başı maliyet artar

I.N.M. Micallef et al. Biol Blood Marrow Transplant 19 (2013) 87-93.

Plerixafor ile etkin mobilizasyon yöntemleri ve algoritmalar

Just-in-time Algoritma	Hedef CD34 ve ilk gün toplanan kök hücre temelinde
G-CSF D5 çevre kanı $CD34^+$hücre sayısı	
· If $CD34^+$ count is <10 cells/μL and patient needs a minimum $CD34^+$ cell dose of 2.5 × 10^6/kg	• Administer plerixafor at 5 pm • Continue G-CSF (10 μg/kg) • Perform collection of stem cells next morning (day 6) and assess need for more plerixafor doses based on the collection
· If $CD34^+$ count is 10 cells/μL and patient needs a minimum $CD34^+$ cell dose of 2.5 × 10^6	• No plerixafor given • Perform a large-volume collection (approximately 4–6 BV)
· If $CD34^+$ is >10 but <20 cells/μL and patient needs a minimum $CD34^+$ cell dose of 5.0 × 10^6/kg	• Perform a large-volume collection (approximately 4–6 BV) • Administer plerixafor that evening • Continue G-CSF • Continue collection the following morning and assess need for more plerixafor doses
· If $CD34^+$ count is 20 cells/μL and patient needs a minimum $CD34^+$ cell dose of 5.0 × 10^6/kg	• No plerixafor to be given • Perform a large-volume collection (approximately 4–6 BV)
İlk aferez günü toplanan ürün	
· If on the first day of collection the collected product contains less than one-half of the desired dose	• Administer plerixafor that evening • Continue G-CSF • Perform collection the following morning • Assess need for repeating plerixafor

S Abhyankar et al. Bone Marrow Transplantation 2012; 47: 483-487.

Plerixafor ile etkin mobilizasyon yöntemleri ve algoritmalar

Based on CD34 targets and daily yield of CD34

Lymphoma

For steady state disease;
•G-CSF 10 mg/kg sq; single dose 4 d.
•On Day 4, check blood CD34+. If <10/μL, add plerixafor 240 μg/kg. Collect on Day 5
For active relapse;
•Salvage chemotherapy + G-CSF.
•When WBC recovers >1x10^9/L check CD34+. If CD34+ <10/μL continue to check daily. If after 3 d CD34+ <10/μL, add plerixafor.

Myeloma

For steady state disease;
•G-CSF 10 μg/kg single dose x 4 d.
•If collecting for 1 transplant: if CD34+ <10/μL, add plerixafor dose as above.
•If collecting for >1 transplant: if CD34+ <20/μL, add plerixafor.
If myeloma relapse or refractory to induction;
•Cy 1.5 g/m^2 x 2 d, begin G-CSF 5 μg/kg on Day 3, check CD34+ when WBC >1x10^9/L.
•If CD34+ <10/μL continue to check for three consecutive days. If CD34 remains <10/μL begin plerixafor.

Lymphoma
Myeloma
mobilization

- If day 1 yield <1.5 x10^6 CD34+/kg, add plerixafor.
- If yield beyond day 1<0.5x10^6 CD34+/kg, add plerixafor.
- If plerixafor is added and CD34+ cell yield <0.5x10^6 CD34+/kg on 2 consecutive days, patient is a collection failure and all therapy ceases.

Morie GA. Br J Haematol 2010;150(6):647-62.