
Kök Hücre Mobilizasyonu

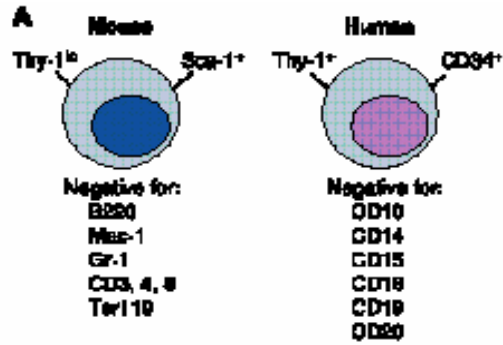
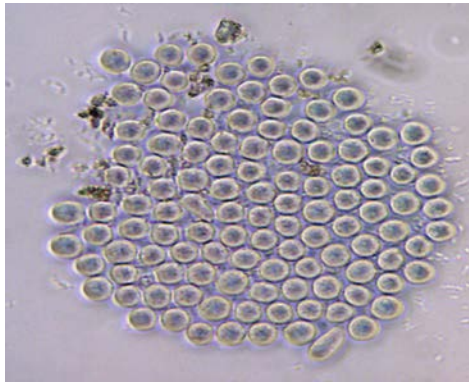
Dr. Mustafa ÇETİN
Erciyes Hematoloji - KAYSERİ

Kök Hücre Nedir?

- Kendini yenileyebilen (Self-Renewal)
- Farklı hücelere yönlenebilir (Differentiation), bulunduğu dokuya özgü farklılaşarak yeni hücreleri üretebilirler.
- Yamalanma yapabilen (Engraftment)
- Klonal hücreler

Kan Kök Hücre

Kemik iliğindeki hücrelerin; 1 / 25 000 - 100 000

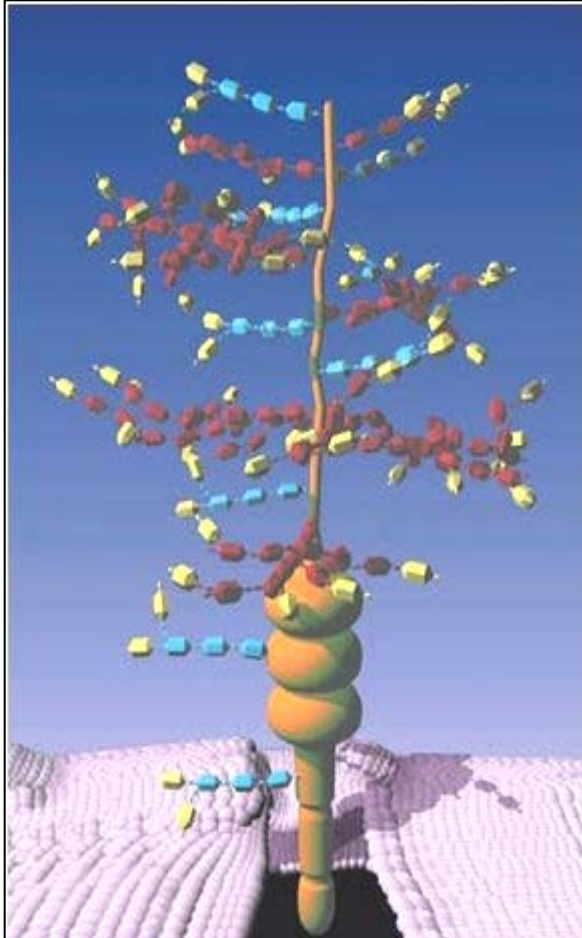


Özellikler:

- CD34+
- CD133+
- C-kit (CD117)
- BCRP
- Thy1+,
- AC133+,

- CD38-
- HLA-DR-
- Lin-
- CD33-
- CD4-
- CD8-
- CD14-
- CD15-
- CD19-
- CD20-

Neyin nesi.. Bu CD 34 ?

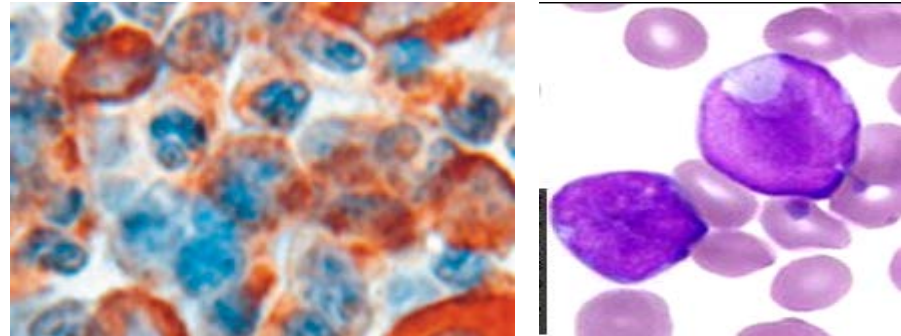


105-120 kDa Transmembran glukoprotein

Erken hematopietik cell
prokürsörlerinde bulunur.

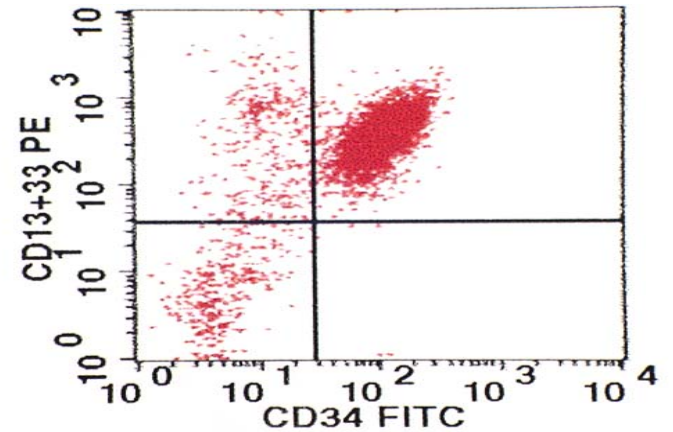
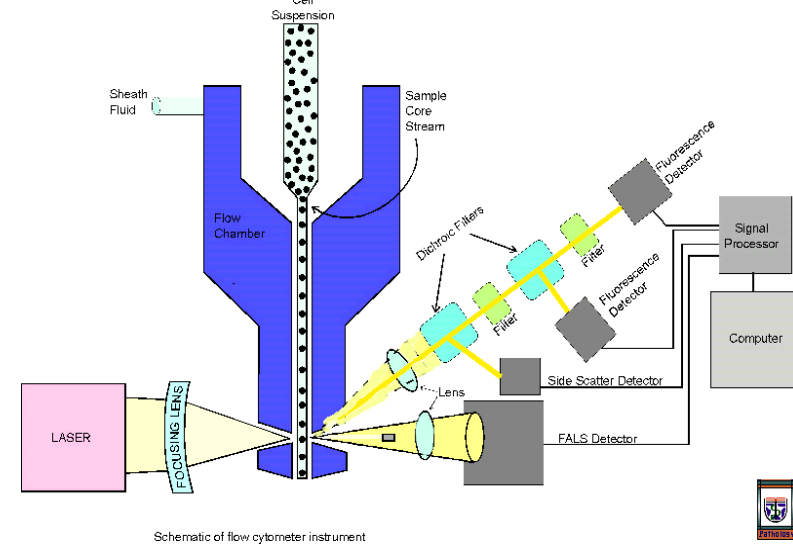
Çevre kanı çekirdekli hücrelerin: 0.1%
Kemik iliği çekirdekli hücrelerinin: 1-4%

Muhtemelen adezyon molekülü



Kan Kök Hücre nasıl tespit edilir?

- Kök hücreler yüzeyinde belli proteinler eksprese ederler:
 - CD34+
- CD34+ hücreler akım sitometri kullanılarak ölçülebilir
- CD34 eksprese eden tüm hücreler kök hücre değildir.



CD34+ hücre sayısı

Hücre sayısı ile tutunma (engrafmant) ilişkilidir...

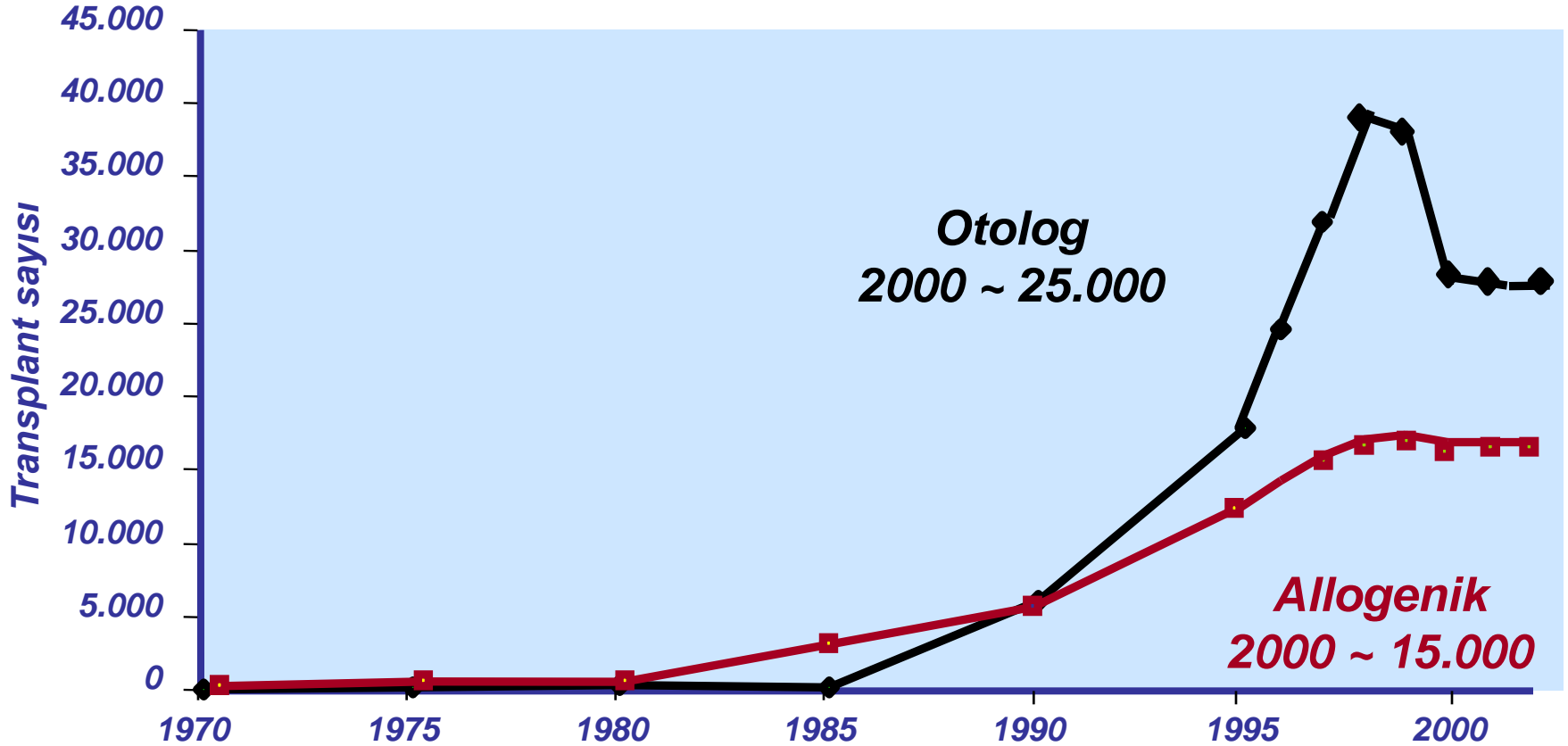
Hücrelerin sayısı tutunma kabiliyeti ve hızını etkiler.

- $1 - 2 \times 10^6 / \text{Kg}$; tutunma için “en azından”
- $2 - 3 \times 10^6 / \text{Kg}$; tutunma için “yeterli”
- $5 \times 10^6 / \text{Kg}$; tutunma için “optimal”

Yüksek sayı “**hızlı tutunma**” ve düşük “**yetersiz tutunma**”

Daha fazla ürün yoğun T hücre ve GVHD anlamına gelir, ayrıca trombosit tutunma zamanını geciktirdiği bildirilmiştir.

Kan Kök Hücre Nakli EBMT @ CIBMTR.



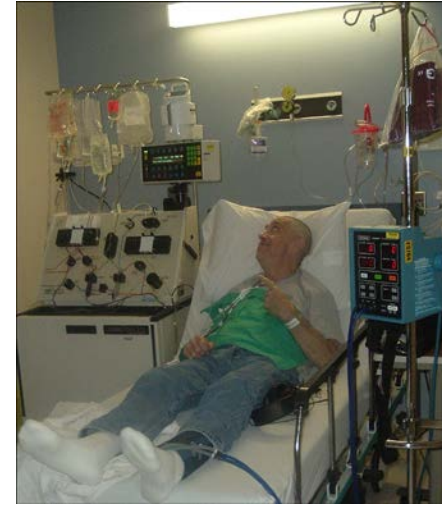
Kök Hücre Toplama (Hasat)

Kemik İliği

- Hastanede yatış
- Genel anestezi
- Ürün hacmi max. 1.500 mL (20mL/kg)

Çevre kanı (dolaşım)

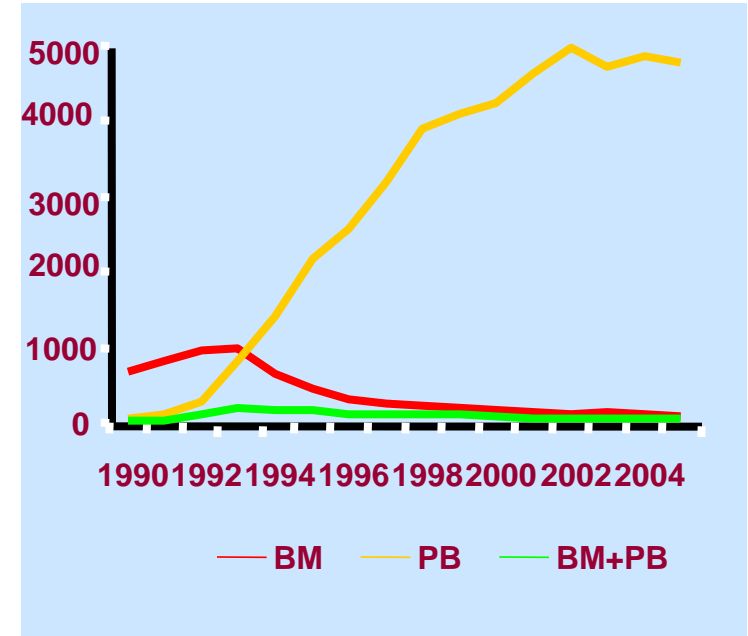
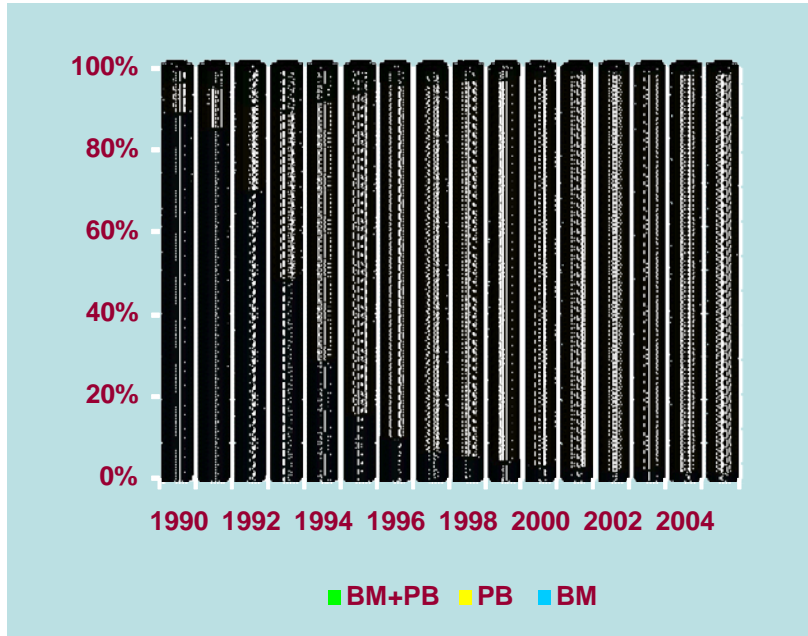
- Büyüme faktörü (G-CSF)
- Ürün hacmi ~ 350 mL



Kök hücre kaynakları arasındaki farklar...

	Kemik iliği	Çevre kanı kök hücre
Toplama	Hastane-anestezi	ayaktan
Yan etkiler	anestezi	G-CSF (kemoterapi)
Ortanca MNH sayısı	$2 \times 10^8/\text{kg}$	$9 \times 10^8/\text{kg}$
Ortanca CD34+ hücre	$2.8 \times 10^6/\text{kg}$	$7 \times 10^6/\text{kg}$
Ortanca T hücre	$2.2 \times 10^7/\text{kg}$	$27 \times 10^7/\text{kg}$
Yorum	CD34 sayısı kısıtlı	↑ kronik GvHD

Otolog Kan Kök Hücre Nakli ÇKKH & KİKH



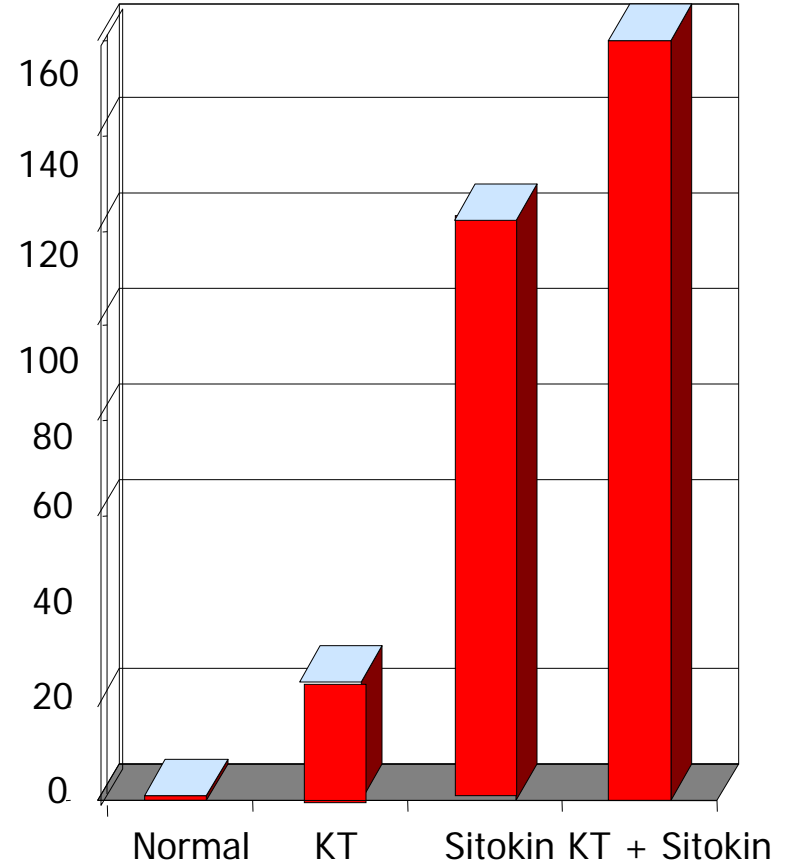
→ ÇKKH kök hücre naklinde artık tercih edilmektedir..



Kök Hücre Mobilizasyon metotları nelerdir?

Mobilizasyon protokolleri

- **SDF1 Antagonistleri**
 - Lenograstim Plerixafor
 - *(GM-CSF) Sargamostrim)
- **Kemoterapi:**
 - Periferik kanda kök hücre konsantrasyonunu 20-25 kat arttırır
 - Siklofosfamid
 - Etoposit
 - Siklofosfamid + Etoposit
- **Kombinasyon (Kemoterapi + sitokin):**
 - Periferik kanda kök hücre konsantrasyonunu 100-160 kat arttırır



[Lemoli RM.](#), Haematologica. 2008;93:321-4,
[Narayanasami U.](#) Blood 2001; 98: 2059-2064

HKHN'de amaçlar

- Tümör hücrelerinin eradikasyonu
- Yaşam avantajı ve kr amacı ile yüksek doz tedavi
- Yeterli kök hücre toplanması durumunda hızlı ve kalıcı tutunma

Yeterli nötrofil ve trombosit tutunması(engraftmanı) için

- ✓ Mutlak nötrofil sayısı takip eden 3 günde $> 0.5 \times 10^9/L$
- ✓ Mutlak trombosit sayısı takip eden 3 günde $> 20 \times 10^9/L$

Kök Hücre kaynağı ne olmalı..?

'Stem Cell Trialist' Collobarive Group

Hematolojik habis hastalıkların tedavisinde Kök Hücre Kaynağı



Çevre kanı kök hücre
&



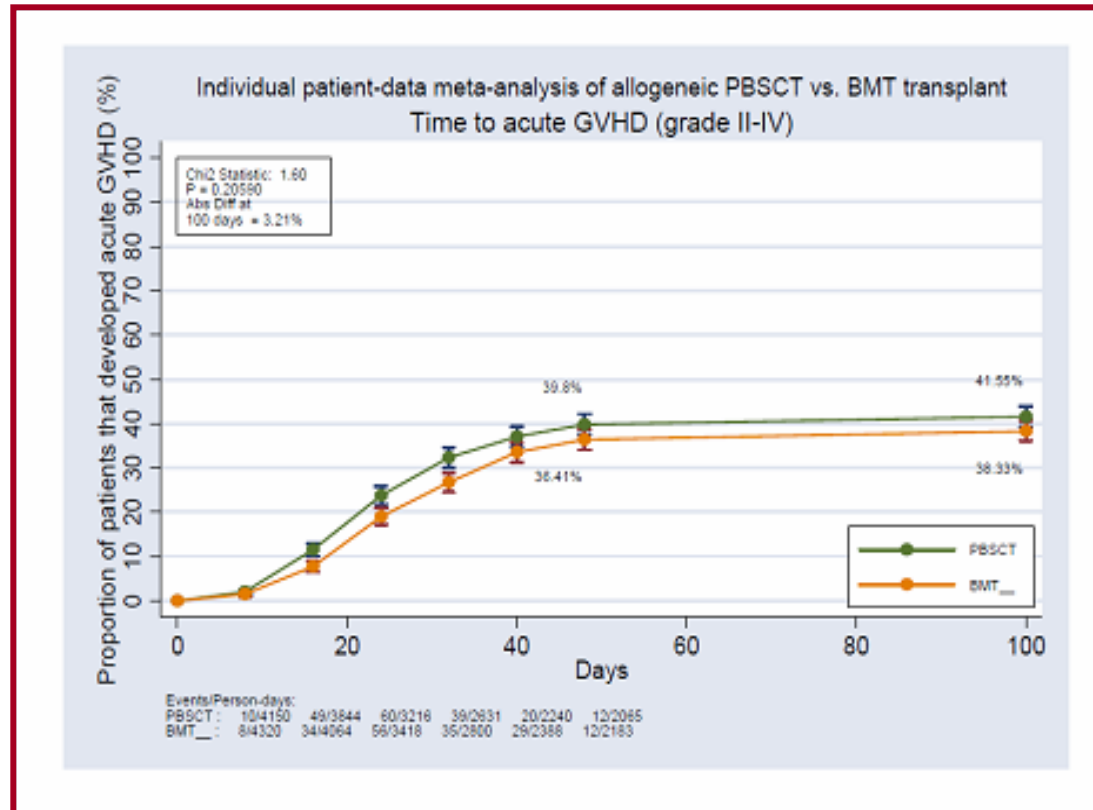
Kemik iliği materyalinden kök hücre

- 9 randomize Allo-KİT çalışmanın meta-analizi
- Toplam 1.111 hasta

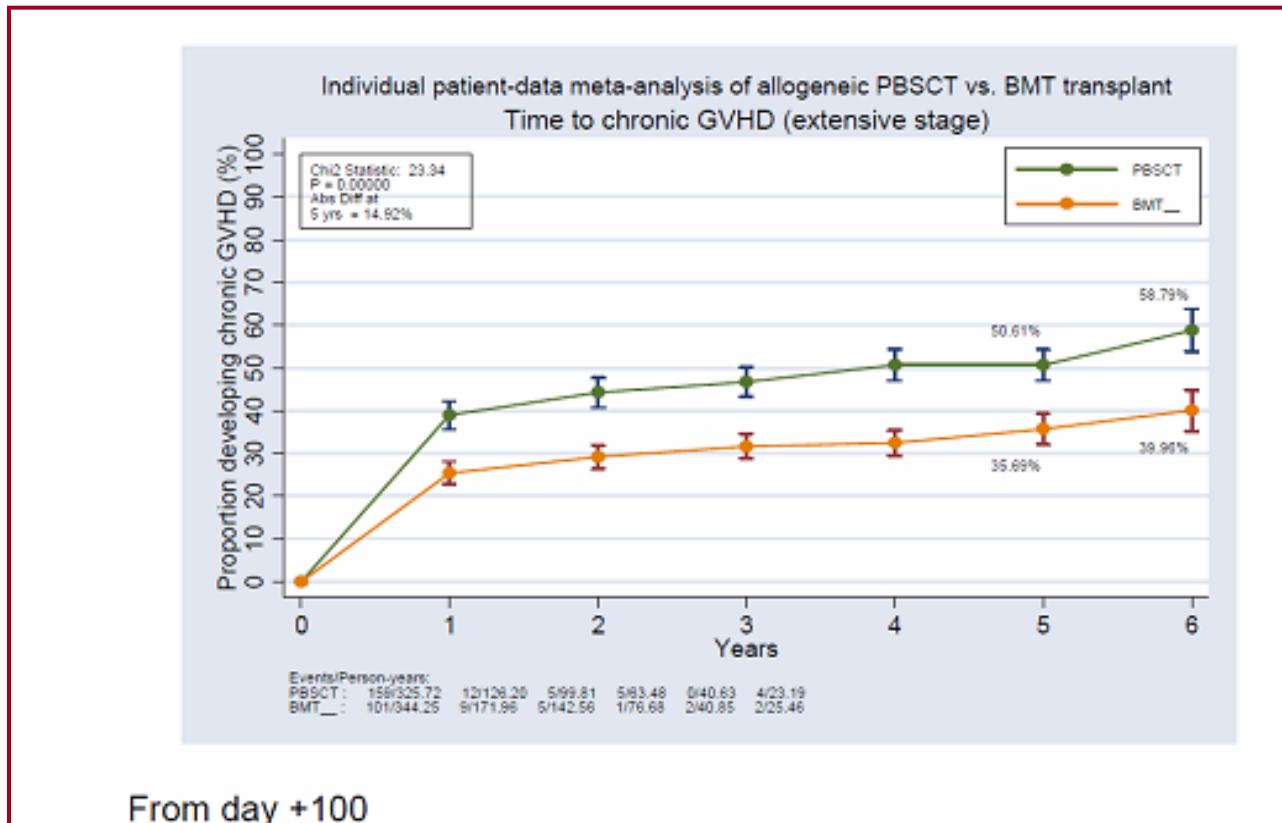
Randomize Klinik Çalışmaların Özeti

<i>Principal Investigator</i>	<i>No.</i>	<i>Patient characteristics</i>
Schmitz et al, 2002	350	AML or ALL (1st or 2nd remission, incipient relapse), CML (chronic or accelerate phase), MDS (no RAEBT)
Couban et al, 2002	228	CML (chronic or accelerate phase), AML (remission) or MDS
Bensinger et al, 2003	176	Various hematologic malignances
Blaise et al, 2000	101	ALL, AML and CML (1st chronic phase)
Further studies		
Saudi Arabia (unpublished)	83	
Heldal et al, 2000	61	
Morton et al, 2001	57	
Vigorito et al, 1998	56	
Powels et al, 2000	39	
Mahmoud et al, 1999	30	

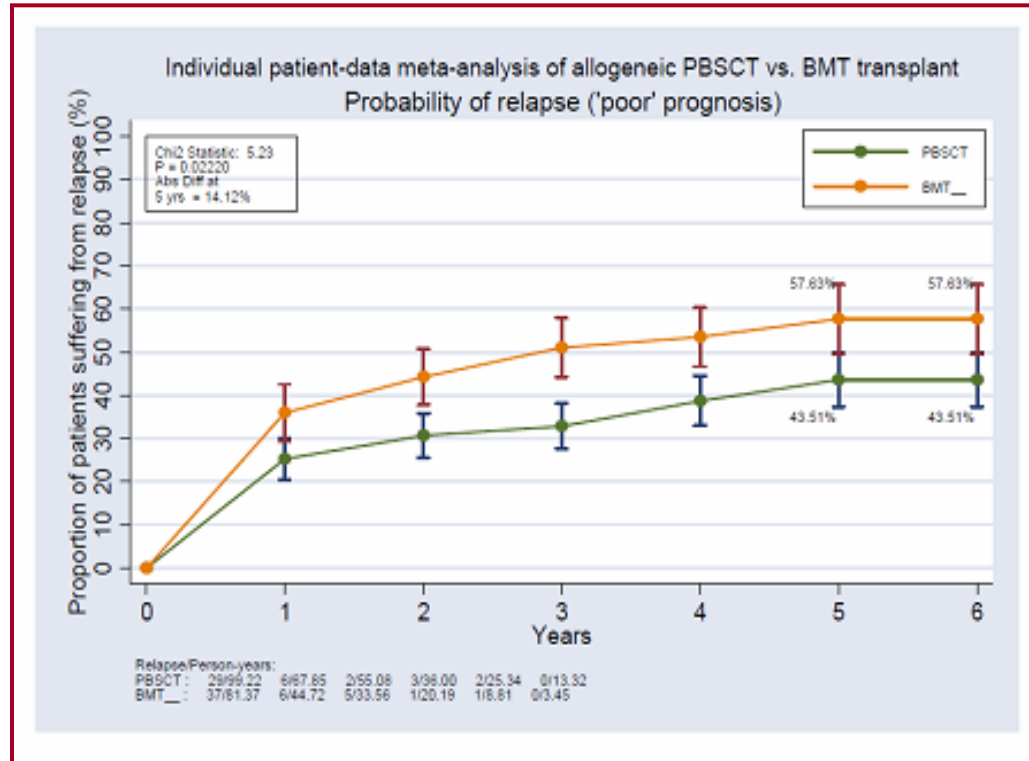
Akut GVHH Üzerine etkisi



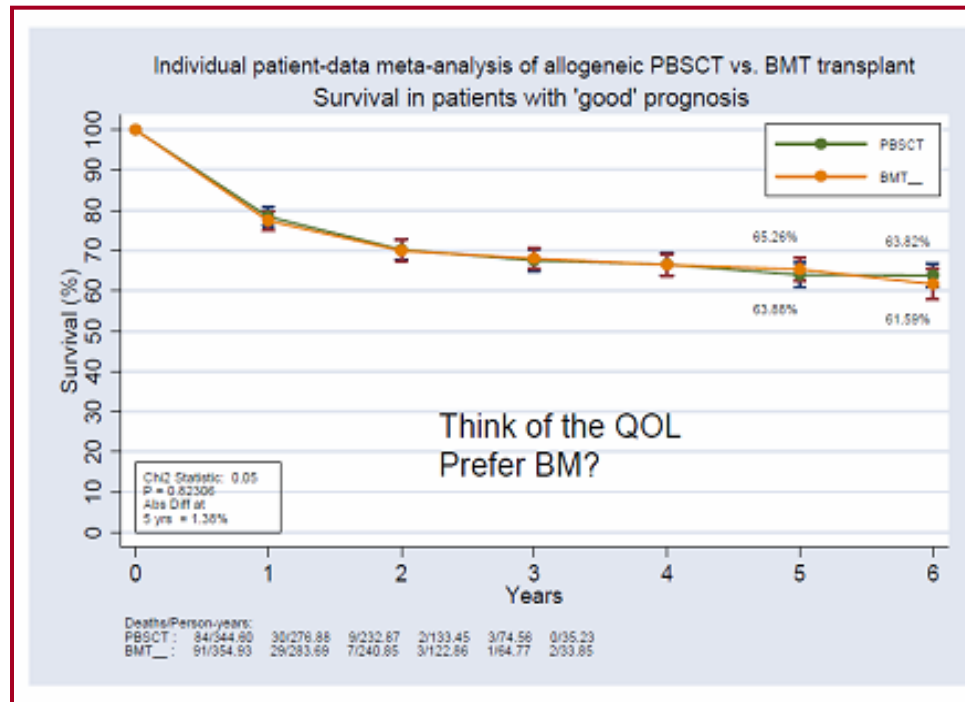
Kronik GVHH üzerine etkisi



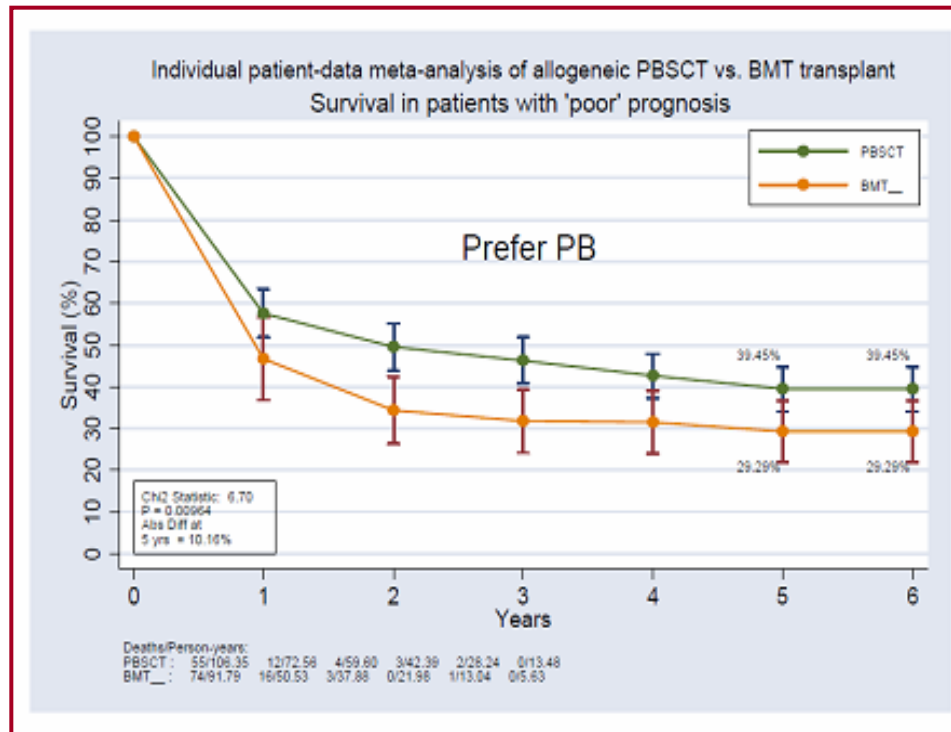
Relaps üzerine etkisi



Yaşam “iyi prognostik grup”



Yaşam “kötü prognostik grup”



Mobilizasyon Rejimleri

Klinik kullanımda lisanslı 2 büyüme faktörü :

G-CSF (Filgrastin, Lenograstim)

GM-CSF (Sargamostrim)

Protokole göre

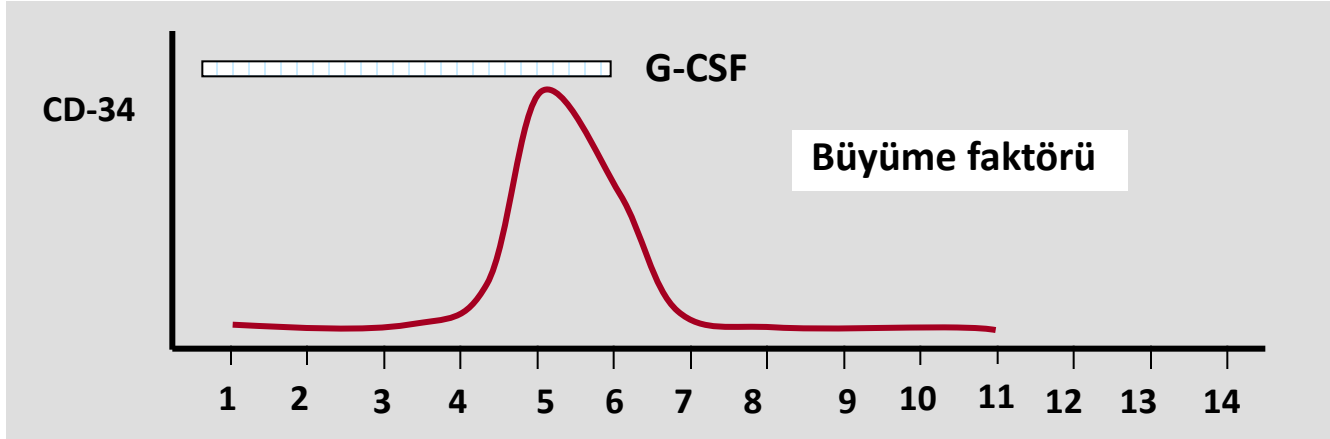
GCSF tek veya çift doz/gün ($10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$)

kemoterapiyi takiben GCSF daha efektif görünmekte..

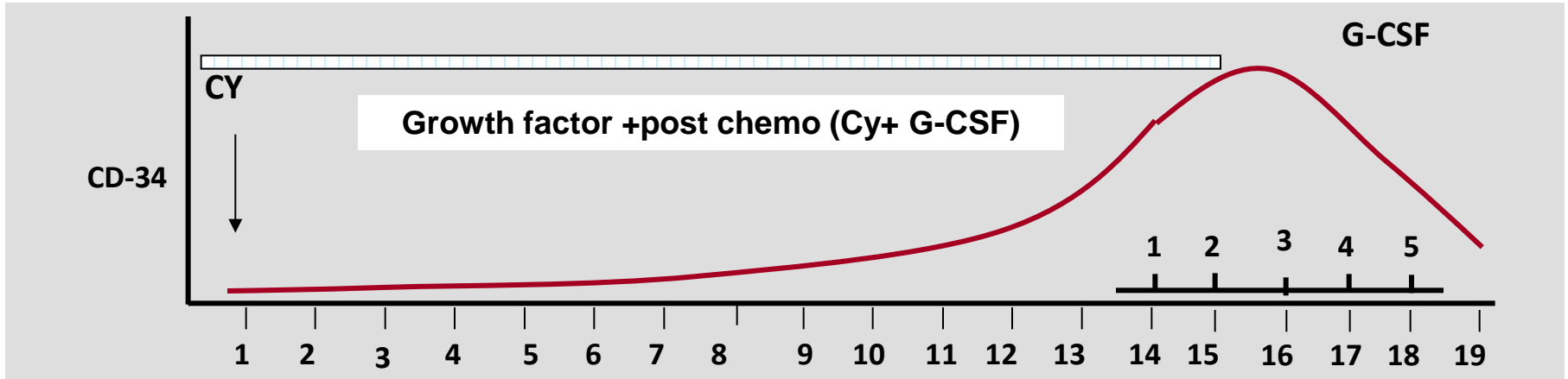
G-CSF
GM-CSF

Myeloid büyüme faktörü
Kemik iliği mikroçevrede üretilir
(stromal fibroblastlar, endotelyal hücreler,
lenfositler, makrofajlar).

Mobilizasyon Rejimleri



CD34+
hücre
sayısı
>20 / μ L



GCSF-Çevre kanı kök hücre & Kemik iliği kök hücre

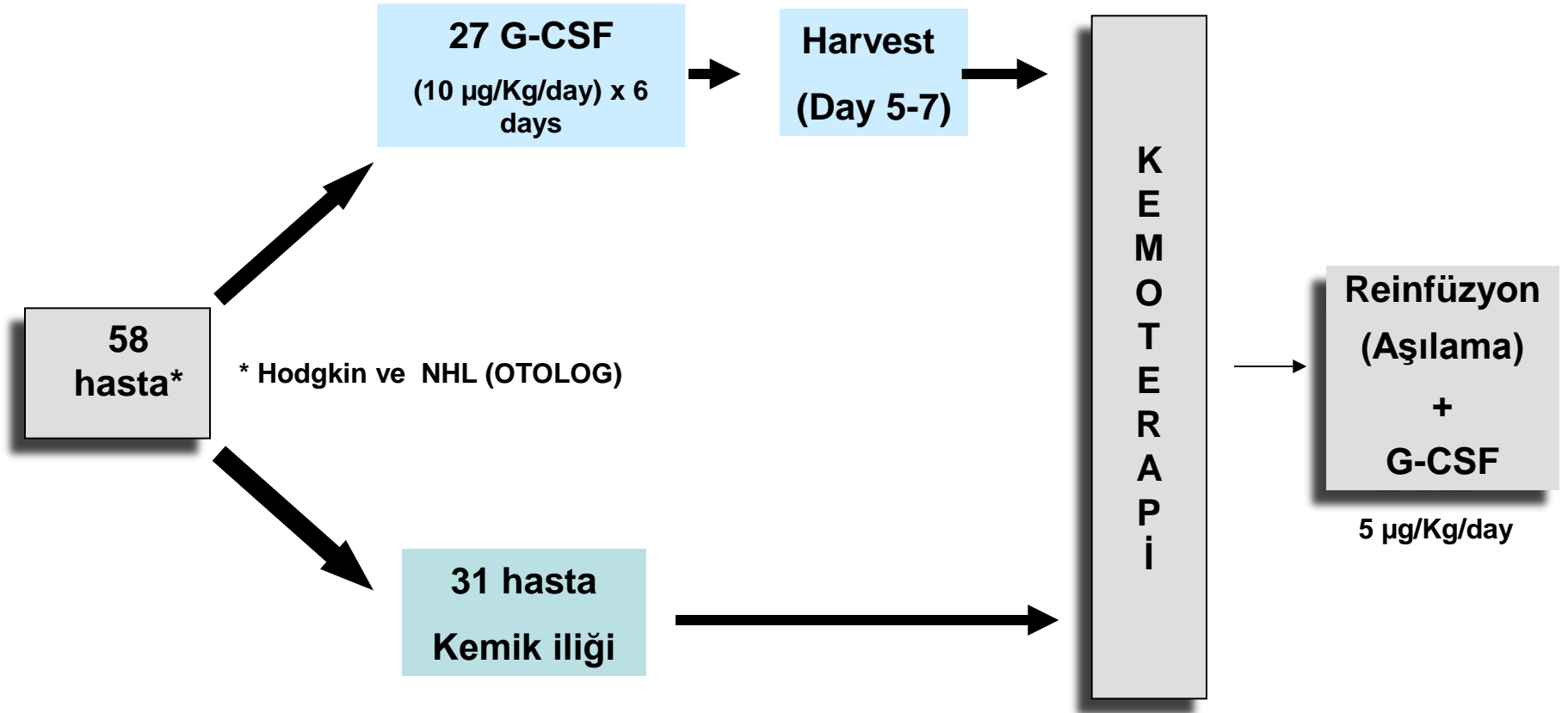
THE LANCET

Randomized trial of filgrastim-mobilized peripheral blood progenitor cell transportation versus autologous bone-marrow transplantation in lymphoma patients.

N Schmitz, DC Linch, P Dreger, A H Goldstone, M A Boogaerts, A Ferrant, H M S Demuyne, H Link, A Zander, A Barge, K Borkett

Lancet 1996; 347: 353-57

G-CSF-Çevre kanı kök hücre & Kemik iliği kök hücre



GCSF-Çevre kanı kök hücre & Kemik iliği kök hücre

	ÇKKH	KİKH	P değeri
Trombosit tutunma/gün	16	23	0,02
Nötrofil tutunma/gün	11	14	0,05
Trombosit replasmanı/gün	6	10	<0,001
RBC transfüzyon sayısı	2	3	0.002
Hastane yatış/gün	17	23	0.002

G-CSF mobilizasyon: hasat ne zaman..?



Haematologica 1999; 84:32-35

original paper

Large-volume leukapheresis in pediatric patients: pre-apheresis peripheral blood CD34⁺ cell count predicts progenitor cell yield

MIGUEL A. DÍAZ,* FELIX GARCIA-SANCHEZ,° ROSA LILLO,° MARTA G. VICENT,* JOSÉ L. VICARIO,°
LUIS MADERO*

*Department of Pediatric Hematology and Oncology, Niño Jesús Children's Hospital, Autonomous University of Madrid, Madrid; °Centro de Transfusion, Comunidad de Madrid, Madrid, Spain

23 Pediatrik hasta / 40 işlem

G-CSF mobilizasyon (12µg/kg/gün)

Pre-aferez MNC & PB CD-34

Ürün numune MNC & CD-34

İşlenen volum: 438.7ml/kg (R= 207-560)

Toplama zamanı: 232.5 (R=182-326)

Teşhis

ALL	3
AML	3
NHL	2
Hodgkin's hastalığı	1
Ewing's Sarkoma	5
Neuroblastoma	2
SSS tumor	6
Wilms' tumor	1

GCSF mobilizasyon: hasat ne zaman..?

Yaş (yıl)		
Ortalama	11	
Ortanca	1 – 16	
Cins (E / K)		
	13 / 10	
Ağırlık (Kg)		
Median	37.5	
Range	11 - 89	
Kemo öncesi süre (aylar)		
> 6	11	
< 6	12	
RDx öyküsü		
Yes	11	
No	13	

Aferez sayısı (toplam : 40 işlem)		
Ortalama	2	
Ortanca	1 – 4	
İşlenen kan miktarı (mL/Kg)		
Ortalama	303.5	
Ortanca	146.5 – 560	
Inlet flow (mL/dk)		
Ortalama	50	
Ortanca	10 - 85	
Zaman (dk.)		
Ortalama	246	
Ortanca	170 - 376	

GCSF mobilizasyon: hasat ne zaman..?

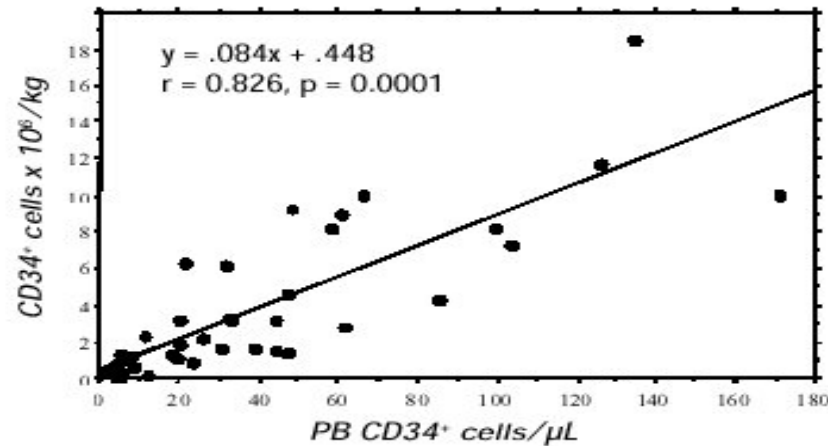


Figure 1. Correlation between absolute peripheral blood (PB) CD34⁺ cell count on harvest day and CD34⁺ cells collected.

Hedef (CD-34/Kg)	PB CD-34/μl
1x10 ⁶	≥ 30 (100%)
5x10 ⁶	≥ 54.2 (80%)

G-CSF mobilizasyon: hasat ne zaman..?

Evaluation of Mobilized CD-34+ Cell Counts to Guide Timing And Yield of Large-Scale Collection by Leukopheresis

LENE MELDGAARD KNUDSEN, EVA GAARSDAL, LINDA JENSEN KRISTEN NIKOLAISEN and HANS JOHNSEN

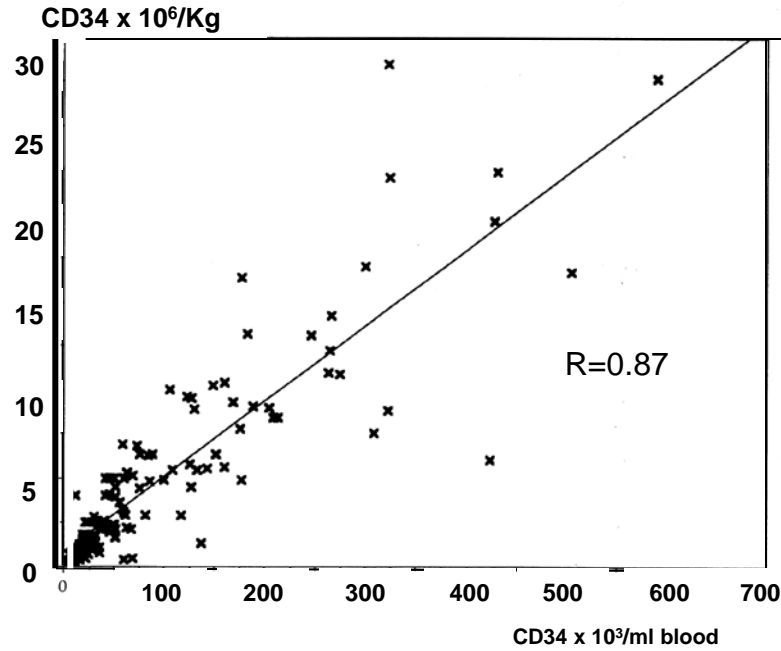
130 patients

38	G-CSF (10µg/kg/day)
52	G-CSF + HDCY (KT)
12	G-CSF + CEF (KT)
22	G-CSF + diğ er KT
6	yetersiz bilgi

NHL	47
Hodgkins	12
Multiple Myeloma	23
ALL	9
AML	13
CLL	1
CML	3
Histiocytosis	1
Breast	20
Healthy donor	1

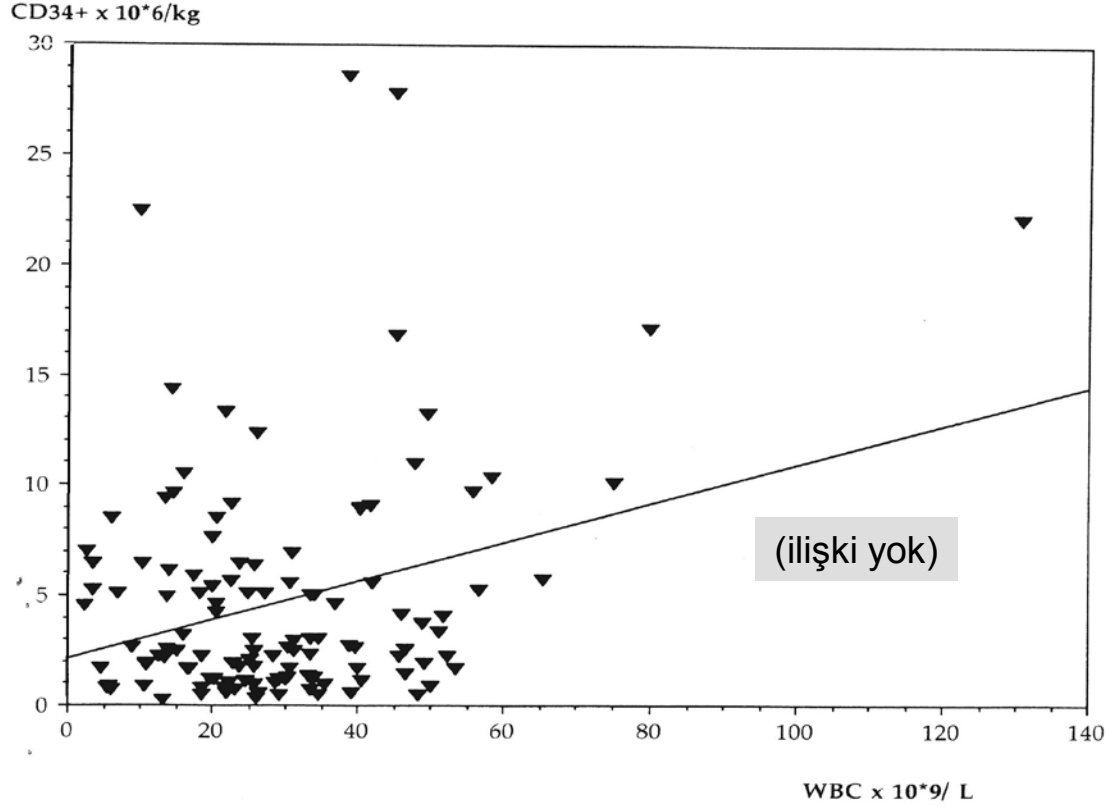
ÇKKH (aferez) BAŞLA: PB CD-34+ Cells $\geq 20 \times 10^3$ /ml

CD34+ Cells : Çevre kanı sayısı @ Ürün



Çevre kanı CD34+ hücre sayısı @ ilk gün elde edilen ürün

WBC sayısı ile 1. günde toplanan CD34+ ilişkisi

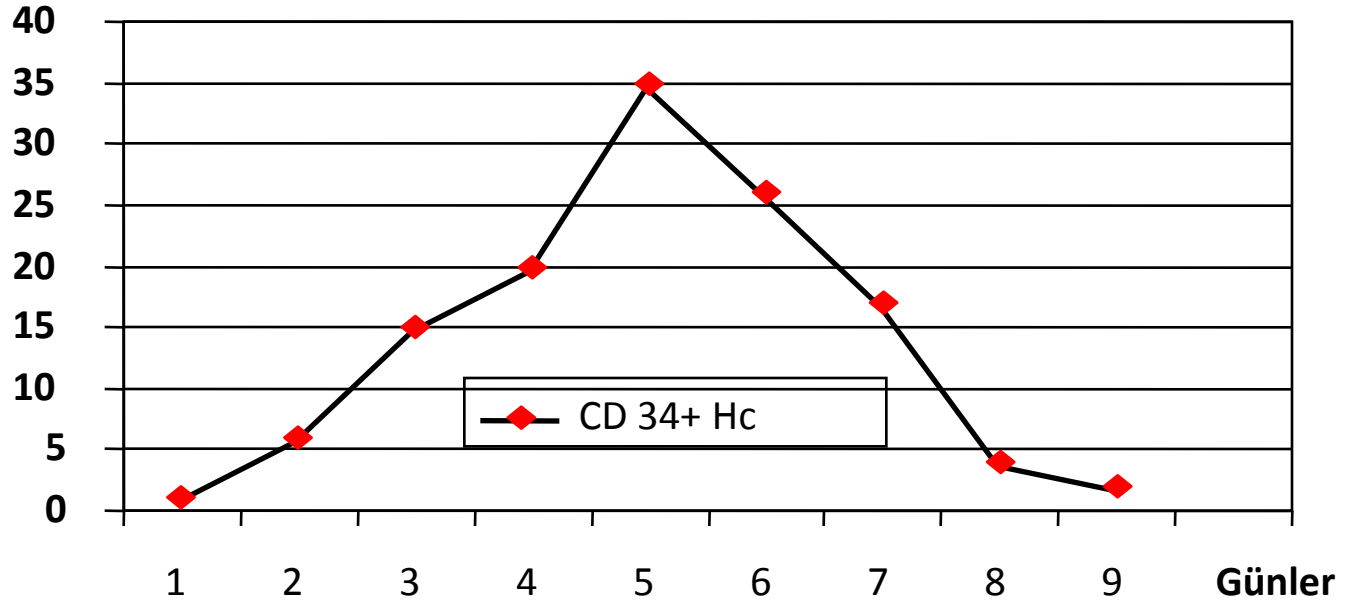


Çevre kanı WBC hücre sayısı @ ilk gün elde edilen CD34+ ürün

... Çevre kanı CD34+ hücre sayısı $< 20 \times 10^3/\text{ml}$ olanlarda tek işlemde toplana ürün.....

Peripheral		CD34+ Cells (%) Ürünü			
CD 34 x $10^3/\text{ml}$ (Day 1)	n	> 1.0	>2.0	>5.0	>8.0
<<<<< 20	20	30	5	0	0
20 - 50	40	85	45	3	0
50 - 100	25	92	88	36	0
100 - 200	22	100	95	77	45
>>>> 200	18	100	100	100	89

G-CSF takiben periferal CD 34+ kök hücre deęiřimi

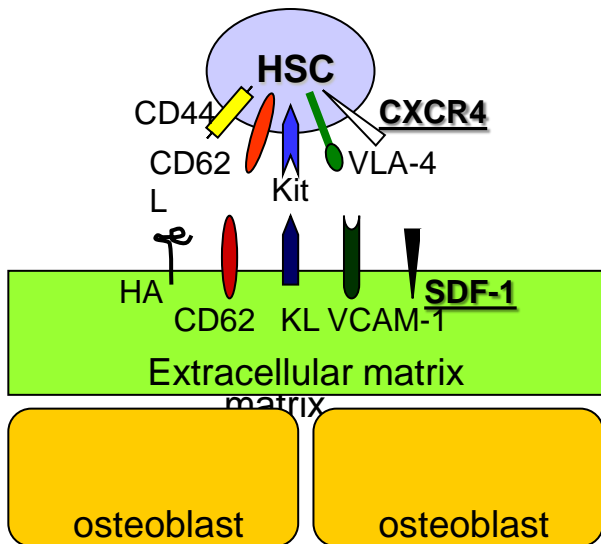


[Bishop MR](#), et al. Allogeneic-blood stem-cell collection following mobilization with low-dose granulocyte colony-stimulating factor. Clin Oncol 1997; 15: 1601-1607

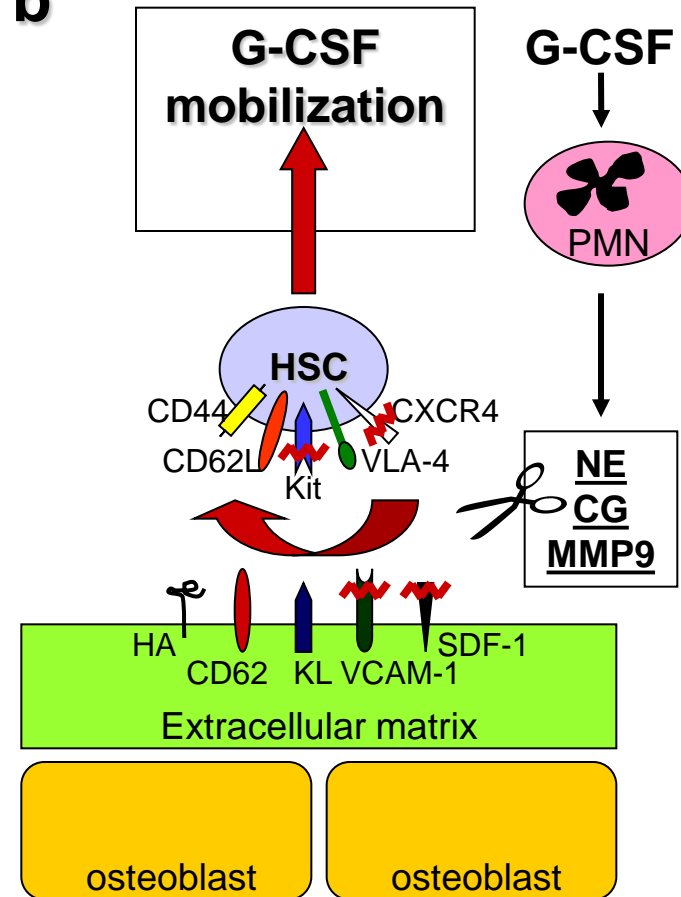
G-CSF mobilization

Proteazlar kök hücre mobilizasyonunda rol oynamakta

a adhesive interactions between HSC and BM: cell adhesions molecules



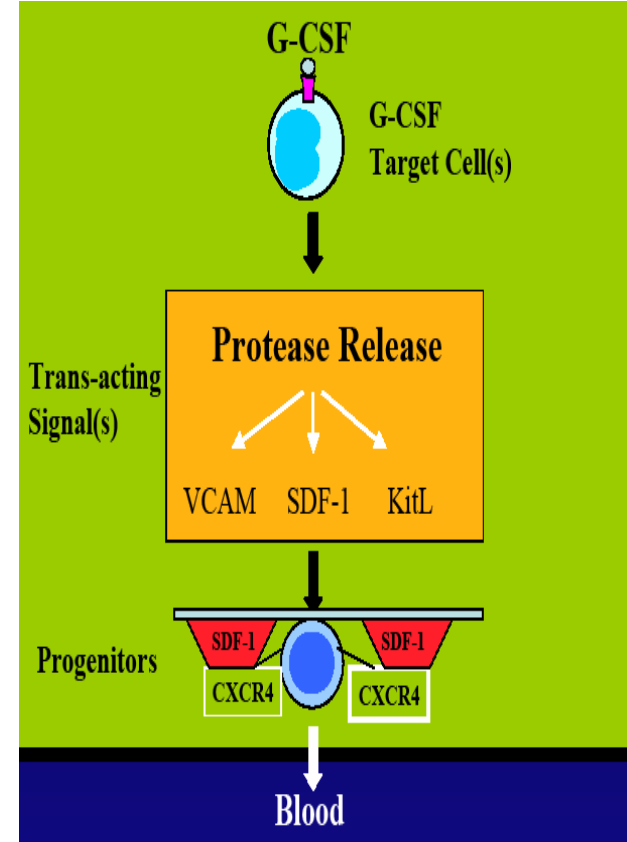
b



G-CSF mobilization

Proteazlar kök hücre mobilizasyonunda rol oynamakta

- G-CSF kemik iliğinde osteoblast aktivitesini suprese eder ve
- Sekonder olarak da mRNA düzeyinde SDF-1↓ de düşüşe yol açar ve
- Kritik basamak olan SDF-1/CXCR4 sinyalizasyonu keser
- Böylece HKH mobilizasyonunu sağlar...



Mobilizasyona G-CSF tipinin etkisi var mı?

Filgrastim vs. lenograstim

Filgrastim	Lenograstim
Glikolize insan rekombinant G-CSF	Glikolize olmayan rekombinant G-CSF
Isı ve fizikokimyasal değişikliklere deglikolize rHuG-CSF'sine göre daha dirençli	Isı ve fizikokimyasal değişikliklere deglikolize rHuG-CSF'sine benzer
Oda sıcaklığında saklanabilir	+4°C'de saklanmalıdır.
G-CSF reseptörüne bağlanma.X3	G-CSF reseptörüne bağlanma.X1

Mobilizasyona G-CSF tipinin etkisi var mı?

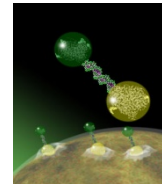
Filgrastim vs. lenograstim

Filgrastim ve Lenograstim'in yüksek doz kemoterapi uygulaması ile otolog periferik kan kök hücre transplantasyonunda hematolojik etkilerinin karşılaştırılması

Kim et al Cur Med Res and Opinion 2003;19:753-759

Retrospektif vaka kontrol çalışması

- Yüksek doz KT
- filgrastim: 300 µg/gün
- Lenograstim: 250 µg/gün
- 85 yetişkin hasta (lenograstim 49, filgrastim 36)



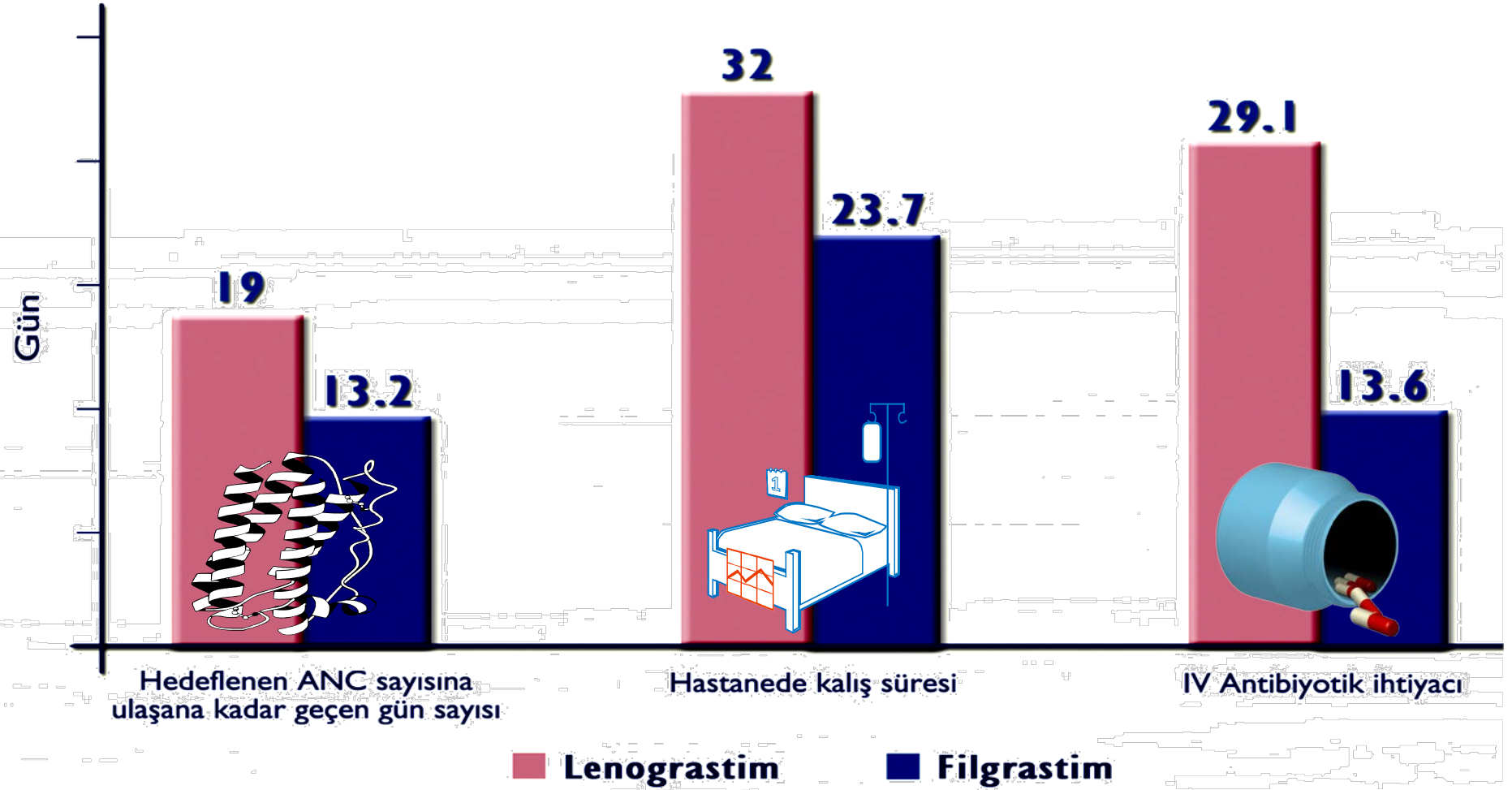
Mobilizasyona G-CSF tipinin etkisi var mı?

Filgrastim vs. lenograstim

	Lenograstim (n=49)	Filgrastim (n=36)	p-değeri
Hematolojik iyileşme (gün ± SD)			
ANC > 0.5 x 10 ⁹ /l	19.0 ± 10.0	13.2 ± 8.0	0.004
WBC > 4 x 10 ⁹ /l	29.9 ± 16.6	16.9 ± 9.7	0.001
Trombosit > 20 x 10 ⁹ /l	27.2 ± 13.8	19.5 ± 11.6	0.006
Transfüzyon (defa ± SD)			
Trombosit	6.9 ± 6.1	6.7 ± 8.3	0.908
G-CSF uygulaması (gün ± SD)	18.6 ± 8.5	12.5 ± 7.0	0.001
Hastanede kalış (gün ± SD)	32.0 ± 17.6	23.7 ± 10.9	0.009
Febril (gün ± SD)	6.7 ± 5.8	4.8 ± 3.8	0.332
IV antimikrobiyaller*			
Gün	29.1 ± 19.8	13.6 ± 7.6	0.001
Türler	4.4 ± 2.4	4.3 ± 1.7	0.739

*Antiviral ve antifungal ajanları da kapsamaktadır.

Filgrastim vs. Lenograstim



Otolog Kök Hücre Mobilizasyonunda Lenograstim vs Filgrastim vs Molgrastim

Toplam

Filgrastim

Lenograstim

Molgrastim

n	82	29	29	24	p
Ort aferez sayısı	1 (1-3)	1 (1-2)	1 (1-3)	1 (1-2)	AD
İlk aferez günü	13 (10-20)	13 (10-17)	12 (11-16)	14 (12-20)	<.0001
Ort CD34+ hücre sayısıx10 ⁶ /kg	5,8 (0,5-31,6)	8,4 (1,8-31,6)	5,8 (0,6-19,2)	4,0 (0,5-14)	AD (0,1)

G-CSF mobilizasyon temel yan etkileri

- Kısa dönem yan etkiler(iyi bilinmektedir)
 - Başarısı : 75 %
 - Kemik ağrısı : 63 %
 - Ödem : 13 – 28 %
- Uzun dönem etkiler (çok iyi bilinmiyor)
 - *Stroncek 1997*: 1 yıllık takip, CBC normal
 - *Cavallaro 2000*: 3 yıllık takip proplem yok
 - *Anderlini 2002*: lösemi riski yok

G-CSF kullanımında dikkat edilecek noktalar..

Kemik ağrısı	52 - 84%
Diğer olaylar	4 olgu
Hipertansiyon-tiroit disfonksiyonu	
Splenik rüptür	(4 allo) olgu
Volume artışı of 10-13%	
Akut AC hasarı	1 olgu
25 gönüllü: ↓ paO2, ↑ paCO2	

G-CSF kullanımında dikkat edilecek noktalar..

GCSF administration to healthy individuals and persons with chronic neutropenia or cancer: an overview of safety considerations from the Research on Adverse Drug Events and Reports project

Tigue et al. BMT 2007

Vasküler hastalık

3 olgu inme

Kardiyak risk

1 olgu MI

3286 donör arasında

AML/MDS (donör)

3 olgu

AML/MDS (meme ca)

1.01 – 1.8% ↑ risk

Hematoloji malignite

BM: 9/28.134 (0.032%)

PBSC: 5/16.439 (0.03%)

G-CSF: Splenik rüptür

G-CSF administration to healthy individuals and persons with chronic neutropenia or cancer: an overview of safety considerations from the Research on Adverse Drug Events and Reports project

Tigue et al. BMT 2007

- 84 sağlıklı ÇKKH vericisi
- G-CSF 7.5 g/kg/gün , 5 gün
- Ortama dalak 11mm (10% volum artışı).
- %95 vakada splenik volum artışı
- 10 gün sonra normale döndü

Splenik rüptür: klinik raporların derlenmesi

G-CSF administration to healthy individuals and persons with chronic neutropenia or cancer: an overview of safety considerations from the Research on Adverse Drug Events and Reports project

Tigue et al. BMT 2007

Source, date	Age/sex of G-CSF recipient	G-CSF dose	Clinical condition of donor	Day of splenic rupture	Outcome
<i>Case reports in healthy donors</i>					
Falzetti et al., 1999 ²⁷	33/M	16 µg/kg/day	Healthy donor	Day 6	Splenectomy
Dincer et al., 2004 ²⁸	43/M	20 µg/kg/day	Healthy donor	Day 5	Conservative measures
Balaguer et al., 2004 ²⁹	51/M	10 µg/kg/day	Healthy donor	Day 6	Splenectomy
Nuamah, et al., 2006 ²⁶	Not stated/F	20 µg/kg/day	Healthy donor	Day 6	Splenectomy
<i>Case reports in persons with chronic neutropenia or cancer</i>					
Kasper et al., 1999 ³⁰	22/F	5 µg/kg/day	AML and chemotherapy	Day 10	Splenectomy
Pitini et al., 2000 ³¹	38/F	5 µg/kg/day	Breast cancer and chemotherapy	Day 13	Splenectomy
O'Malley et al., 2003 ³²	60/M	5 µg/kg/day	Neutropenia/MDS	72 hrs after 3 day treatment	Mortality
Arshad et al., 2005 ³³	51/M	6 mg	MDS (RAEB-2)	Day 3	Splenectomy
Hatzimichael et al., 2006 ³⁴	65/F	Not stated	Multiple myeloma	2 weeks	Splenectomy
Kuendgen et al., 2006 ³⁵	43/F	6 mg	Multiple myeloma	Day 9	Laparotomy
Watring et al., 2007 ³⁶	47/M	Not stated	Non-small-cell lung cancer	Not stated	Splenectomy

◀ Figure and tables index

Next table ▶

Splenik rüptür: klinik raporların derlenmesi

G-CSF administration to healthy individuals and persons with chronic neutropenia or cancer: an overview of safety considerations from the Research on Adverse Drug Events and Reports project

Tigue et al. BMT 2007

- figure and tables index

Source, date	Age/sex of G-CSF recipient	G-CSF dose	Clinical condition of donor	Day of splenic rupture	Outcome
<i>Case reports in healthy donors</i>					
Falzetti et al., 1999 ²⁷	33/M	16 µg/kg/day	Healthy donor	Day 6	Splenectomy
Dincer et al., 2004 ²⁸	43/M	20 µg/kg/day	Healthy donor	Day 5	Conservative measures
Balaguer et al., 2004 ²⁹	51/M	10 µg/kg/day	Healthy donor	Day 6	Splenectomy
Nuamah, et al., 2006 ²⁶	Not stated/F	20 µg/kg/day	Healthy donor	Day 6	Splenectomy
<i>Case reports in persons with chronic neutropenia or cancer</i>					
Kasper et al., 1999 ³⁰	22/F	5 µg/kg/day	AML and chemotherapy	Day 10	Splenectomy
Pitini et al., 2000 ³¹	38/F	5 µg/kg/day	Breast cancer and chemotherapy	Day 13	Splenectomy
O'Malley et al., 2003 ³²	60/M	5 µg/kg/day	Neutropenia/MDS	72 hrs after 3 day treatment	Mortality
Arshad et al., 2005 ³³	51/M	6 mg	MDS (RAEB-2)	Day 3	Splenectomy
Hatzimichael et al., 2006 ³⁴	65/F	Not stated	Multiple myeloma	2 weeks	Splenectomy
Kuendgen et al., 2006 ³⁵	43/F	6 mg	Multiple myeloma	Day 9	Laparotomy
Watring et al., 2007 ³⁶	47/M	Not stated	Non-small-cell lung cancer	Not stated	Splenectomy

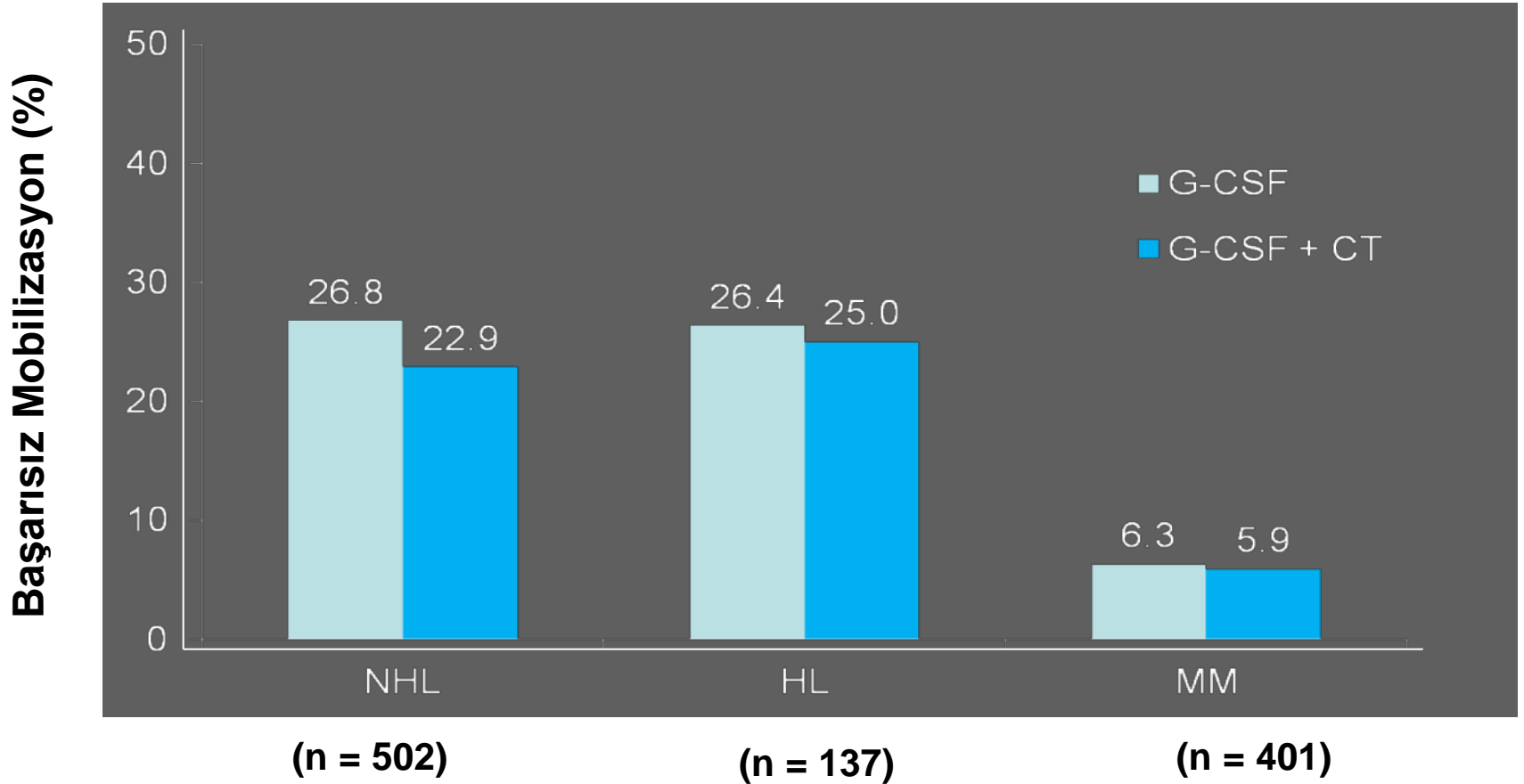
Mobilizasyon rejimlerinin avantaj & dezavantajları

Mobilizasyon	Avantaj	Dezavantaj
G-CSF	Düşük maliyet Düşük toksisite Ayaktan toplama	Anti-tümör etki yok Toplama başarısızlığı-yüksek Semptomatik (başağrısı-eklem ağrısı) Ağır yan etki-nadir
G-CSF + kemoterapi	Daha fazla ürün Daha az işlem Anti-tumor aktivite Etkili engraftmant	Hastanede kalış-yüksek Yüksek maliyet Stromal hasar Hematolojik toksiste Diğer yan etkiler (FEN,vs)

Mobilizasyon Başarısızlığı

- Mobilizasyon başarısızlığı MM (%5) ve NHL (%20-40) görülmekte
- Washington Üniversitesi;
 - 1040 hastalık çalışma
 - $< 2 \times 10^6$ CD34+ cells/kg = başarısız
 - MM: 5.9–6.3%
 - NHL: 22.9%–26.8%
- Mobilizasyon yetersizliği ekonomik yük, ve tedavi gecikmesine bağlı problemlere yol açmakta

Başarısız mobilizasyon; G-CSF ± Kemoterapi



Mobilizasyon başarısızlığı

- Yetersiz CD34+ mobilizasyon
 - Transplant seçeneğini zora sokar
 - Aferez gün sayısı ve işlem artışı
 - Kemik iliği toplamak gerekebilir
 - Yeniden toplama(alternatif rejim)
 - Artmış maliyet
- Uygunsuz (Sub-optimal) ürün kullanımı
 - Gecikmiş-kısmi veya tam engraftment başarısızlığı
 - Artmış kanama ve enfeksiyon riski
 - Artmış transfüzyon ihtiyacı

Yetersiz mobilizasyon nedenleri.....

- Hasta ile ilgili
 - yaş > 60
 - Altta yatan hastalık
 - Önceki kemo-radyoterapi
 - Çok sayıda KT
 - melphalan, carmustine, fludarabine, KT
 - Yeni indüksiyon ilaçları (lenalidomide-MM,vs)
- Aferez günü < 10 CD34⁺ hücre / μ L
- Aferez ürünü < 1 x10⁶/kg CD34⁺ hücre (1-2 yüksek hacim aferez)

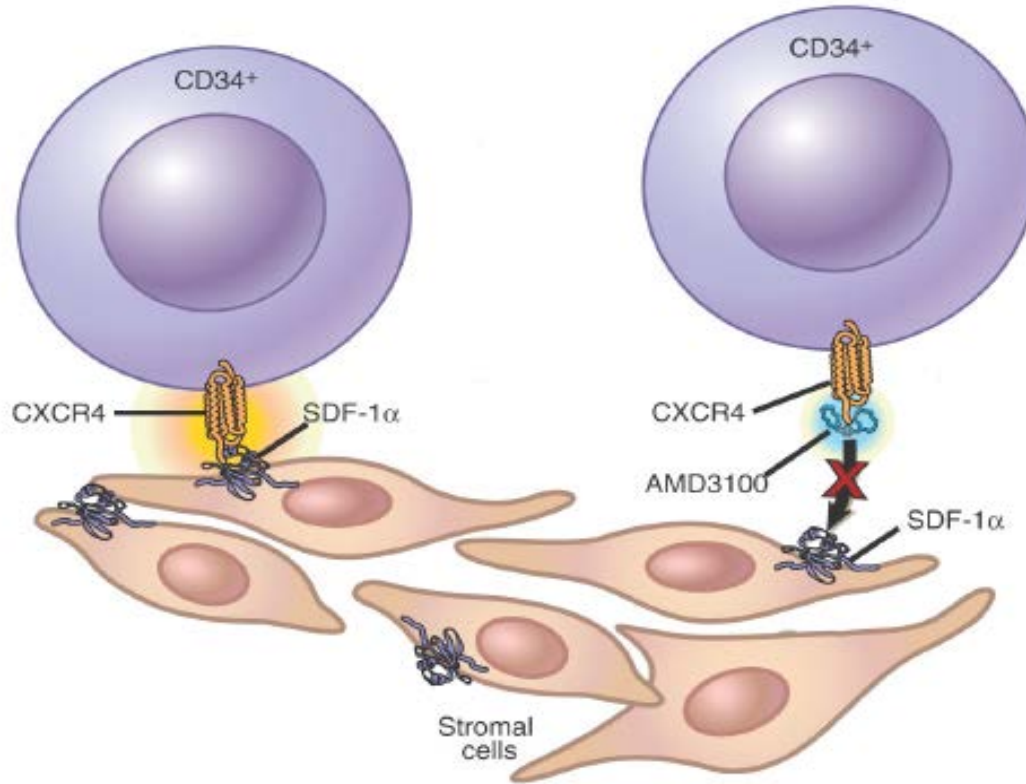
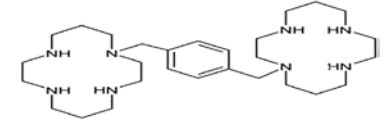
Yetersiz mobilizasyon: ne yapmalı.....

- Alternatif rejimler
 - G-CSF (16-20 μ g/kg)
 - GM-CSF**, SCF**, IL-3**
 - Pegfilgrastim (Neulasta[®])
 - Plerixafor (Mozobil[®])

Re-mobilizasyon stratejileri: eşlik eden sorunlar

Strateji	Eşlik eden komplikasyon-sorunlar
Mobilizasyon tekrarı	<ul style="list-style-type: none">• İlk ürüne ikincisi eklenebilir• Yüksek maliyet ve morbidite• İkincil başarısızlık-yüksek
Alternatif sitokinler <ul style="list-style-type: none">– Yüksek doz G-CSF– G-CSF kombine GM-CSF	<ul style="list-style-type: none">• Eşlik eden toksisiteden daha az ek katkı
Kemoterapinin eklenmesi	<ul style="list-style-type: none">• Toksikite-FEN-kanama-yatış maliyeti
Gelenksel Kİ toplama	<ul style="list-style-type: none">• Yavaş engraftment• Artmış risk (anestezi) ve ağrı• Sıklıkla da etkisiz toplama (başarısızlık)

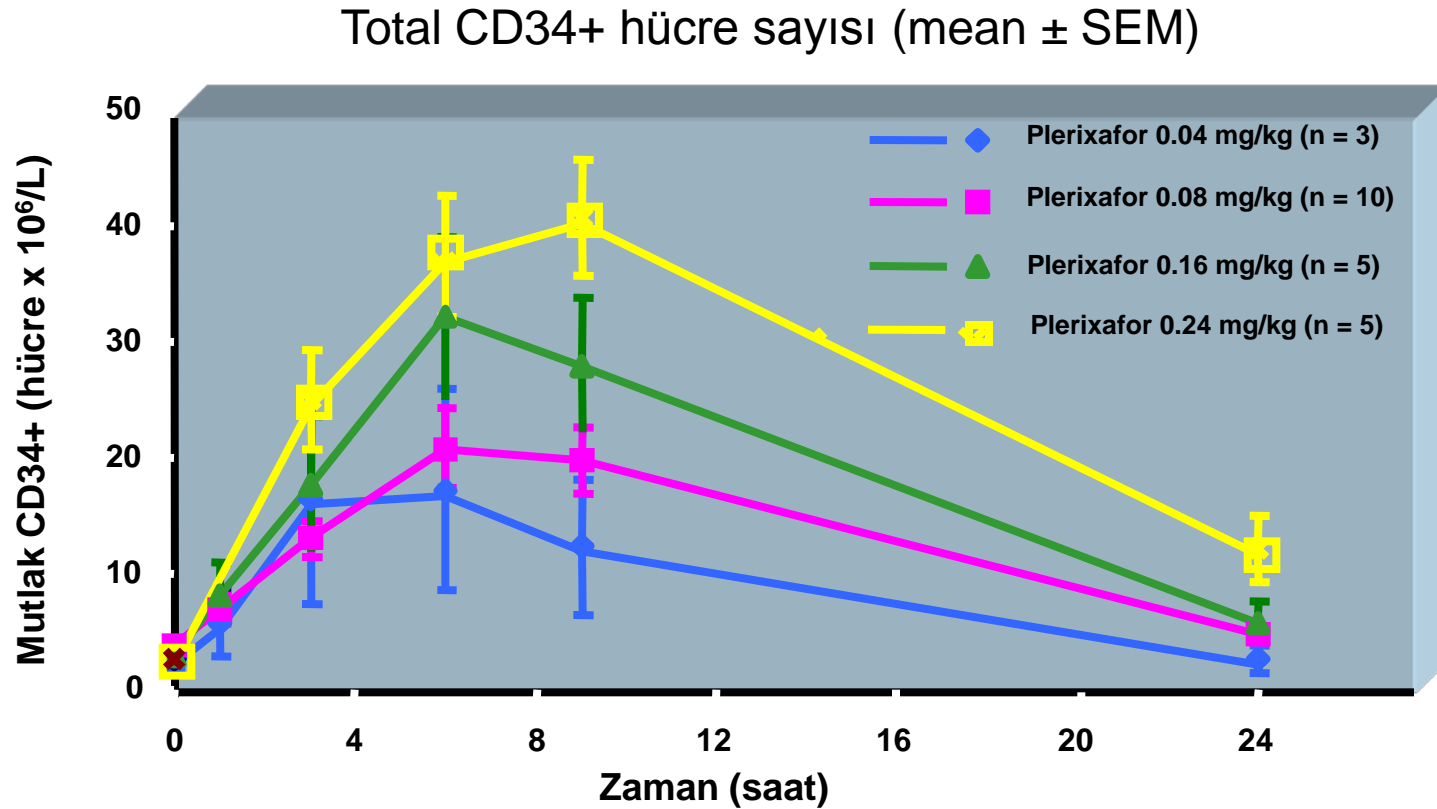
Plerixafor: Etki mekanizması



SDF-1 α ve CXCR4 kök hücre trafiğinde ve kemik iliği parkında anahtar rol oynar.

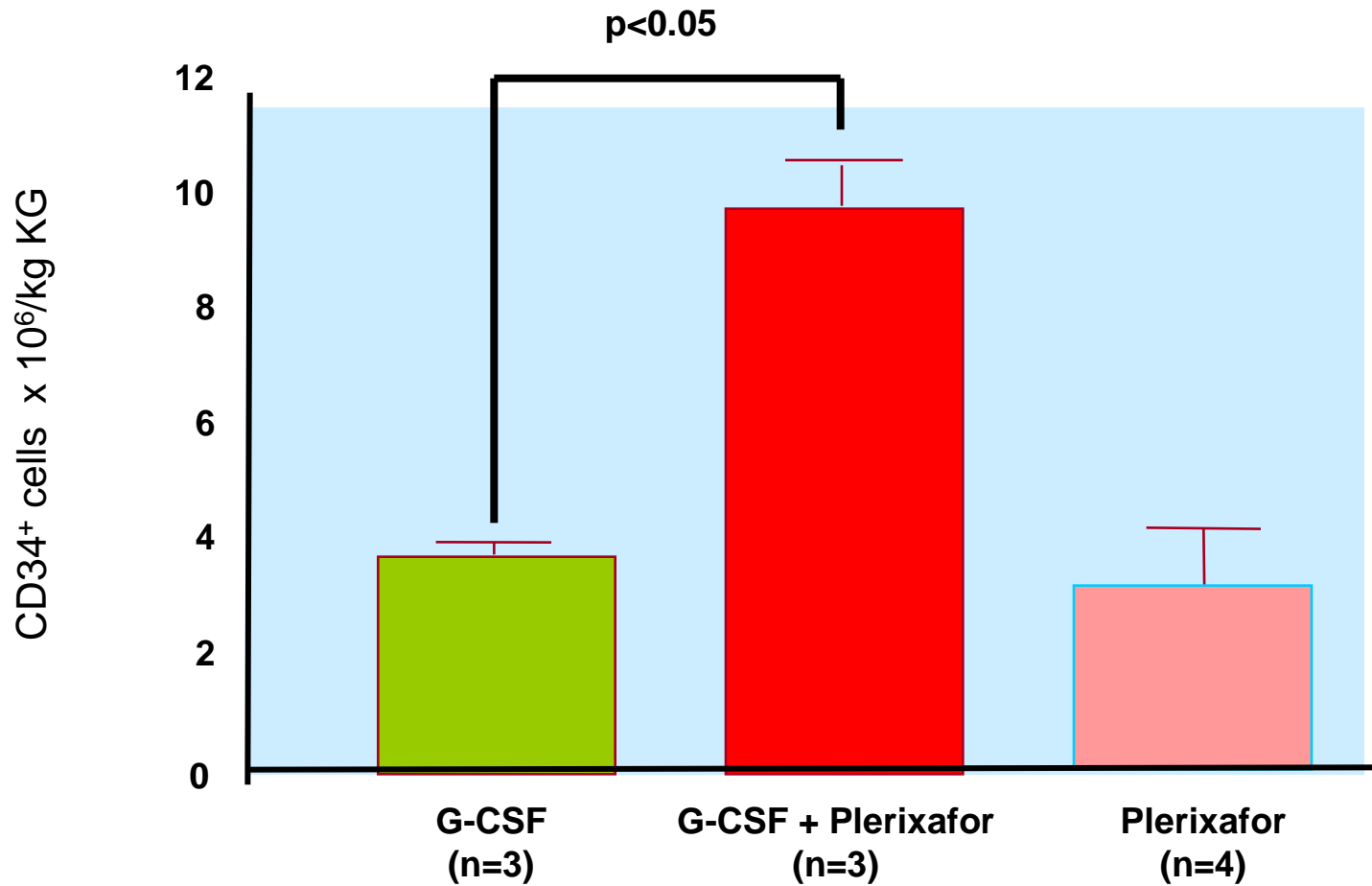
Plerixafor CXCR4/SDF-1 α etkileşimini engeller ve kemik iliği parkından çevre kanı trafiğine kök hücre salınımına yol açar.

Sağlıklı gönüllülerde Plerixafor: Doz & CD34 cevap..

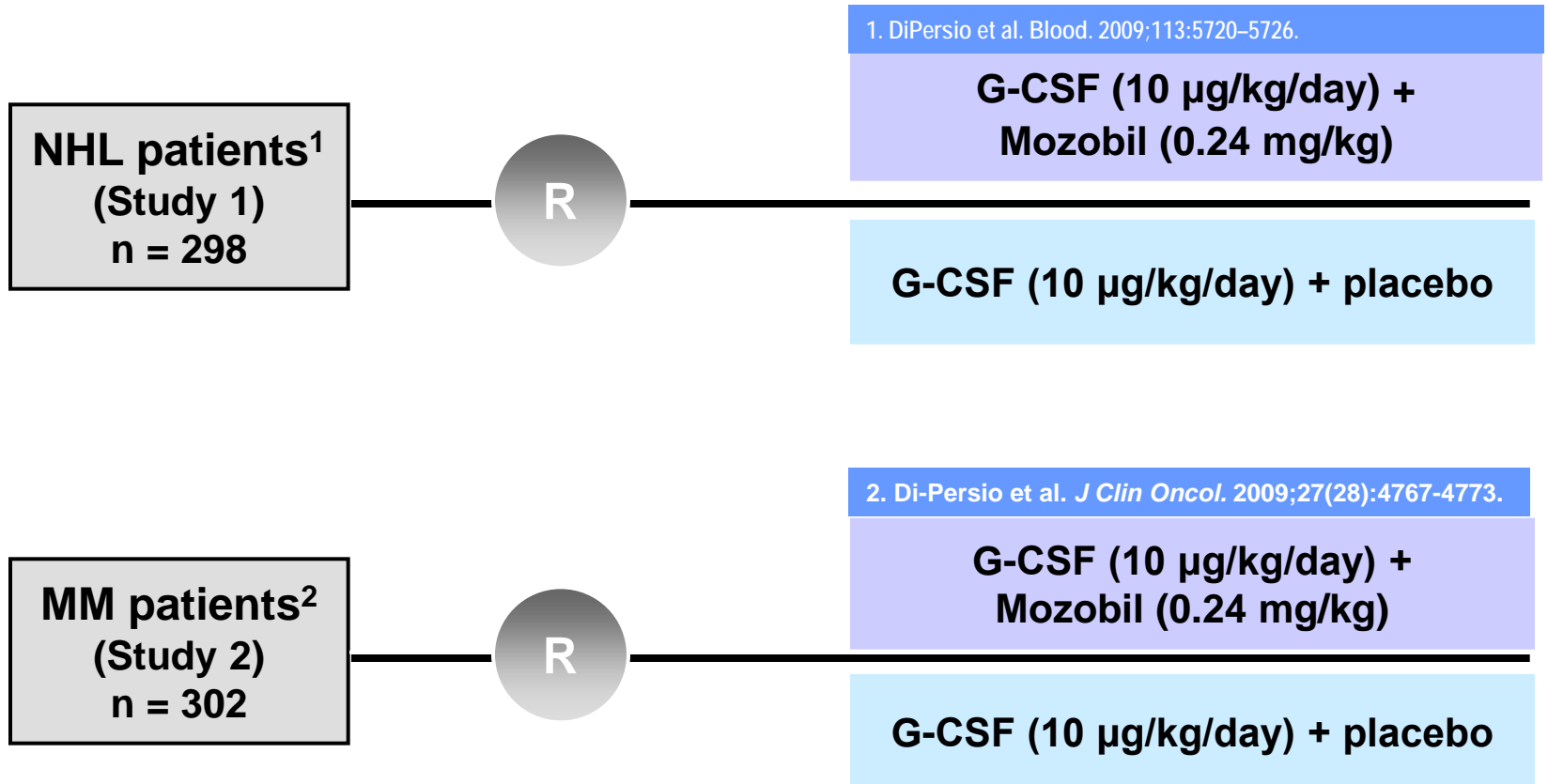


Plerixafor 0.08 mg/kg x3 gün devamlı alanlarda CD34+ hücre sayısı değişmedi....

Plerixafor@G-CSF: CD34⁺ hücre toplama başarısını artırır...

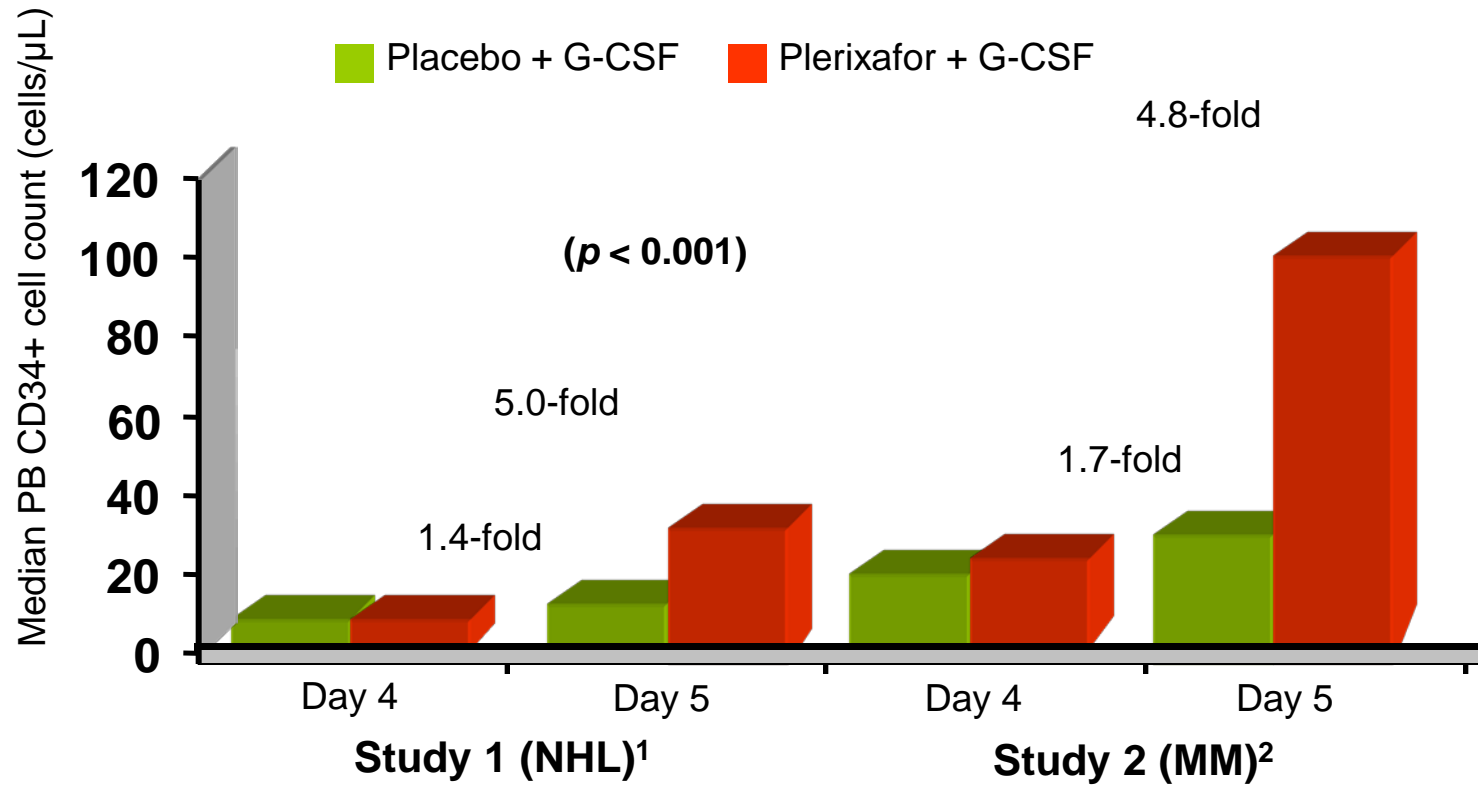


Mozobil[®] (plerixafor): etkinlik ve güvenlik (faz 3)



Çevre kanı CD34+ hücre salınımı:

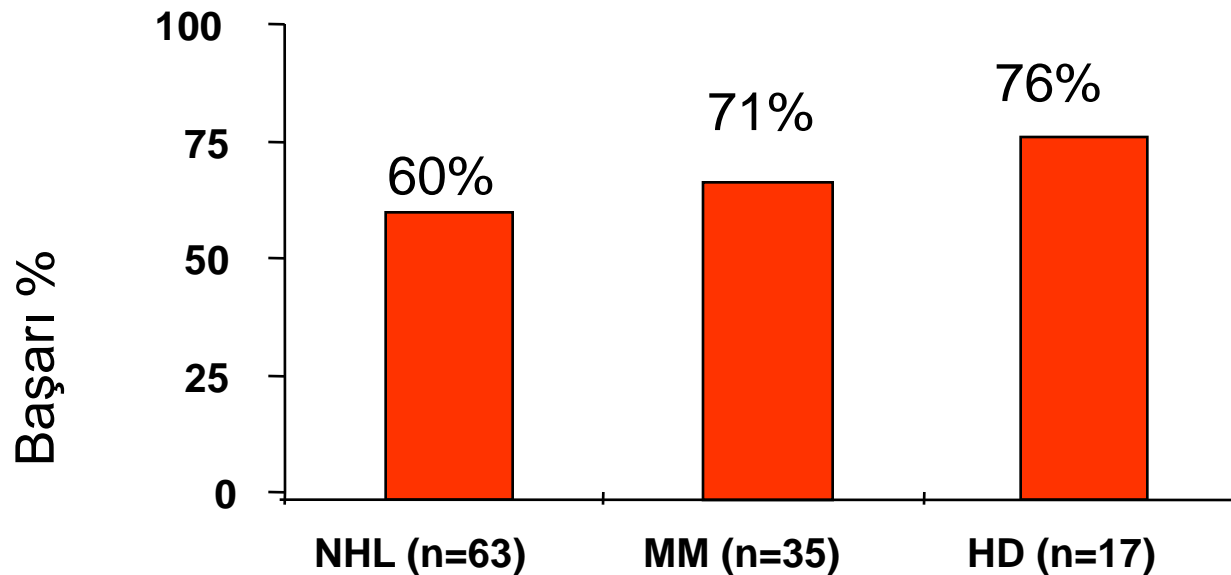
G-CSF ardından Plerixafor tedavisi



Compassionate Use Data (CUP)

>2 x10⁶ CD34⁺ /kg (Plerixafor + G-CSF) in 115 pts.

Overall success 66% after Plerixafor re-Mobilisation



Tedavi İlişkili Yaygın Yan Etkiler (> 5%)

Yan etki	Plerixafor + G-CSF (n = 147)	Placebo + G-CSF (n = 151)
Herhangi yan etki	95 (64.6%)	67 (44.4%)
Gastrointestinal		
Diyare	27 (18.4%)	8 (5.3%)
Bulantı	24 (16.3%)	11 (7.3%)
Kusma	8 (5.4%)	4 (2.7%)
General		
Bitkinlik	12 (8.2%)	5 (3.3%)
Enjeksiyon yeri		
Eritem	30 (20.4%)	5 (3.3%)
Kas-Eklemler		
Kemik ağrısı	14 (9.5%)	12 (7.9%)
SSS		
Baş ağrısı	8 (5.4%)	13 (8.6%)
Parastezi	11 (7.5%)	11 (7.3%)

Mobilizasyon stratejilerinden beklentiler

- Klinik
 - Transplant tedavi şansı olacak m hastaların sayısının artırılması
 - Ürün kalite ve kantitesinin artırılması
 - Daha çok ve kaliteli kök hücre
 - Daha az aferez sayısı
 - Transplant sonucuna olumlu etki(erken ve kaliteli engraftment)
- Ekonomik (Hastanede kalış süresi ↓, Uzamış nötropeni ↓)

Sonuçta...

- HKHN birçok hastalıkta ilk sıra tedavi modalitesidir
- Geçen dekadlarda kök hücre kaynağı değişmiştir.
- Kemik iliği yerini alan ÇKKH bir okada etkili ve daha güvenlidir..
- GCSF ÇKKH elde etmede en etkin mobilizasyon ajanı olmaya devam etmektedir...
- Mobilizasyon başarısızlıklarında G-CSF ± plerixafor CHT ümit verici sonuçlar ortaya çıkarmaktadır..

PBSC Collection: JACIE

Facilities Registered - 194

Accredited - 69

Facilities Inspected / Pending

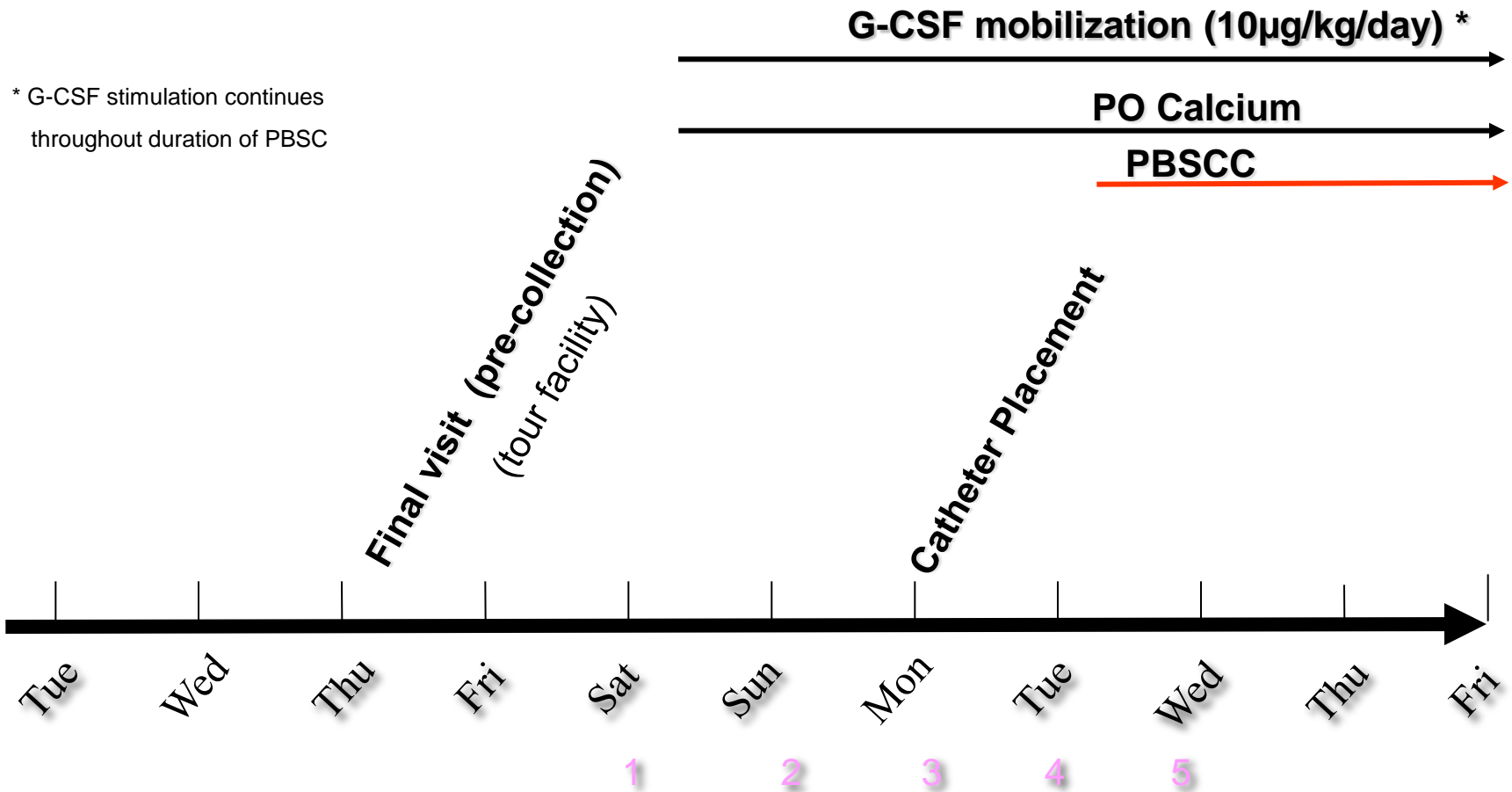
Accreditation - 61

Inspections in Process - 16

Facilities Completing Checklists - 48

Inspectors Trained - 306

PBSCC: The Procedure



Discuss:

- Procedure
- Goals (target CD34/kg)
- What to expect and what not to expect
- Risks of procedure
- Risks of transfusion(s)
- Arrangements for visitors
- Time for questions

Review Patient Chart:

- **Diagnosis**
- **Prior Chemo Treatments**
- **Past Medical History**
- **Serologies**
- **Labs**
- **Allergies**
- **Consents**

Variables:

Different patient population

Different chemotherapy regimens.

Different instruments (Fenwal, Cobe, Fresenius etc...)

Different techniques (Rapid flow , VLV, etc)

Different Investigational Protocols

Inter-operator variability

Patient tolerance (VLV-PBSC)

The morning of...

Inova Blood Donor Services
Checklist for Autologous Blood Stem Cell Collection

Date of Autologous PBSC Collection								
Autologous Donor	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No
1. Progress Note from Apheresis Medical Director								
2. Order from Hematologist/ Oncologist/ Pathologist to perform collection.								
3. Completed serology results within 30 days of collection. <ul style="list-style-type: none"> • If any test(s) are positive, approval must be obtained and documented by Hematologist/Oncologist/Medical Director. • If serology results are not current-redraw prior to procedure 								
4. Verify insurance coverage with outpatient Registration <ul style="list-style-type: none"> • For questions, contact Brenda in BMT @ 3482 								
5. Radiology report received								
6. Face sheet								
7. Hematologist/ Oncologist consultation approval statement.								
8. Medical Director discussed risks of collection with Patient								
9. Prescription for collection and processing Hematopoietic Stem Cells								
10. Auto Pre-Transplant Evaluation								
11. Consent for Transplant (Harvest and/or Pheresis)								
12. Pre-Collection/Pre-Transplant History and Physical note signed by transplant physician and apheresis medical director.								
13. Standing orders for peripheral stem cell collection								
14. Pre-Collection adult autologous donor screening/history and physical, signed by collection center medical director/co-director								
15. Summary sheet for CD ³⁴ results of collection(s)								
16. Completed run sheets for each collection performed, with all pertinent information documented.								
17. Copy of fax(s) from AML with CD ³⁴ percentage and calculations from blood bank tech for each day of collection.								
18. Complete procedure run sheet(s). <ul style="list-style-type: none"> • All CD³⁴ results complete and verified, daily, with Bone Marrow Processing staff. 								
19. Collection Bag(s) labeled correctly: <ul style="list-style-type: none"> • Specify bag(s) say "For Autologous Use Only" , • Patient name, unique SC#, "PBSC", DOB, SS#, date, time, Med. Added Label 								

FORM APH - 320 - 02

PBSC: Collection

Verify central line placement
Consent forms signed
Mini physical
Vitals
Start Procedure

LABS : Guidelines for VLV procedures * (SAMPLE)

	Start	2 BV	4h	6h	T- 1 hr
Electrolytes (K, Mg, Ca)	●	●	●	●	●
CBC, Manual Differential	●		●		●
CBC , automated diff.				●	●

*** Labs are adjusted in an individual basis**