

Bieżące poglądy dotyczące miejsca pleryksaforu w mobilizacji autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych

The current opinion on the place of plerixafor in hematopoietic stem cell mobilization

Grzegorz Władysław Basak^{1*}, Kazimierz Hałaburda¹, Wiesław Wiktor Jędrzejczak¹

STRESZCZENIE:

Pleryksafor jest swoistym antagonistą receptora chemokinowego CXCR4 wykorzystywanym do mobilizacji krwiotwórczych komórek macierzystych ze szpiku do krwi obwodowej w celu ich pobrania i następnie autologicznego przeszczepienia. Europejskie wskazania rejestracyjne obejmują stosowanie pleryksaforu u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym i chłoniakami, którzy wykazują się niedostateczną mobilizacją. Ze względu na jego wysoką skuteczność w połączeniu z G-CSF (czynnik wzrostu kolonii granulocytowych) wykorzystuje się go głównie u chorych, u których nie powiodła się wcześniejsza mobilizacja (nieudani mobilizatorzy). Wskazania rejestracyjne umożliwiają stosowanie pleryksaforu również u pacjentów o tzw. przewidywanej nieskutecznej mobilizacji (przewidywani źli mobilizatorzy) oraz u tych, u których aktualnie prowadzona mobilizacja przebiega suboptymalnie (potwierdzeni źli mobilizatorzy). Istnieją dane, że nawet u pacjentów, u których skutecznie mobilizuje się komórki krwiotwórcze (dobrzy mobilizatorzy), stosowanie pleryksaforu mogłoby w przyszłości znaleźć swoje uzasadnienie. W artykule przedstawiono możliwości stosowania pleryksaforu w wyżej wymienionych przypadkach. Zaproponowano też algorytm tzw. „ratunkowego” stosowania pleryksaforu w trakcie mobilizacji komórek krwiotwórczych.

Słowa kluczowe: pleryksafor, mobilizacja komórek krwiotwórczych, przeszczepianie autologicznych komórek krwiotwórczych

SUMMARY:

Plerixafor is a specific antagonist of the CXCR4 chemokine receptor used for mobilization of hematopoietic stem cells from bone marrow to peripheral blood for their collection and subsequent transplantation. The European label indications include patients with lymphoma and multiple myeloma whose cells mobilise poorly. Because of its high efficacy when used in combination with G-CSF, it has been used mainly in patients with failed previous mobilization (“failed mobilizers”). However, label indications include plerixafor usage also in patients predicted to mobilize poorly (“predicted poor mobilizers”) as well as those with suboptimal current mobilization (“proven poor mobilizers”). Also patients who mobilize efficiently (“good mobilizers”) might benefit from mobilization with plerixafor. The paper demonstrates the use of plerixafor in above situations. Also a “rescue” strategy of plerixafor use during stem cell mobilization is presented.

Key words: Plerixafor, Hematopoietic stem cells mobilization, Autologous stem cell transplantation

© by Polskie Towarzystwo Hematologów
i Transfuzjologów
i Instytut Hematologii i Transfuzjologii

Otrzymano: 10.09.2012
Zaakceptowano: 21.10.2012

¹ Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Kierownik: prof. dr hab. med. Wiesław Wiktor Jędrzejczak

Konflikt interesów:
Dr GB współpracuje z firmą Sanofi, która jest producentem pleryksaforu, w zakresie płatnych szkoleń, wykładów i sponsoringu uczestnictwa w konferencjach naukowych. Prof. WWJ oraz dr KH deklarują brak konfliktu interesów.

* Autor do korespondencji:
Dr n. med. Grzegorz W. Basak
Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych,
Warszawski Uniwersytet Medyczny,
ul. Banacha 1A,
02-097 Warszawa
e-mail: gbasak@ib.amwaw.edu.pl
Tel: +48 (22) 599 26 40

Acta
Haematologica
Polonica;
43 (4): 317–325

Wstęp

Pteryksafor (AMD3100, Mozobil®) jest swoistym antagonistą receptora chemokinowego CXCR4. Receptor ten występuje na powierzchni krwiotwórczych komórek macierzystych, ale także na wielu innych typach komórek, włączając w to limfocyty T i granulocyty obojętnochłonne. W mikrośrodkowisku szpiku występuje natomiast czynnik pochodzący z komórek stromalnych 1 (*stromal-derived factor 1*; SDF-1), który jest naturalnym ligandem dla receptora CXCR4. Ich wzajemna interakcja odgrywa kluczową rolę w utrzymaniu komórek macierzystych w ścisłym kontakcie z podścieliskiem szpiku [1]. Przez odwracalne osłabienie interakcji komórek macierzystych i podścieliska pteryksafor umożliwia ich uwalnianie do krwiobiegu, czyli tzw. mobilizację. Komórki te mogą być następnie pobierane z krwi obwodowej na drodze aferez i wykorzystywane do autologicznego przeszczepiania (*autologous stem cell transplantation*; autoSCT).

Skuteczność pteryksaforu w mobilizacji komórek krwiotwórczych u pacjentów ze szpiczakiem mnogim i chłoniakami niezłaziarniczymi była przedmiotem wielu badań klinicznych, w tym dwóch wielośrodkowych, randomizowanych, podwójnie ślepych, kontrolowanych placebo badań klinicznych III fazy [2, 3]. Badania te wykazały, że pteryksafor stosowany w skojarzeniu z G-CSF, w porównaniu z placebo i G-CSF: 1) umożliwił wykonanie autoSCT u większej liczby pacjentów; 2) zwiększył liczbę komórek macierzystych uzyskiwanych podczas pierwszej aferezy, zwiększając jednocześnie przewidywalność pobrania założonej ich liczby u danego chorego; 3) powodował zmniejszenie liczby aferez; 4) nie wpływał negatywnie na kinetykę wszczepienia granulocytów i płytek krwi oraz trwałość funkcjonowania przeszczepu; 5) był dobrze tolerowany. Ponadto stwierdzono, że za pomocą pteryksaforu można skutecznie mobilizować komórki krwiotwórcze u pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu mobilizacji, w związku z czym może być stosowany w celu poprawienia skuteczności mobilizacji pacjentów, u których istnieją trudności z mobilizacją komórek krwiotwórczych [2, 3].

Pteryksafor okazał się bezpiecznym lekiem, a większość działań niepożądanych występujących po iniekcji była łagodna i przejściowa. Wśród objawów niepożądanych występujących u >5% pacjentów obserwowano biegunki, nudności, wymioty oraz wzdęcia, rumień w miejscu iniekcji, zmęczenie, bóle stawów i głowy, zawroty głowy i zaburzenia snu. Jednak u żadnego pacjenta nie osiągały one 4. stopnia wg skali WHO, a nasilenie 3. stopnia obserwowano jedynie u pojedynczych pacjentów. Mniej niż 1% pacjentów doświadczyło objawów wazowagalnych, a pojedynczy pacjenci – objawów alergicznych (pokrzywka, obrzęk okołoooczodołowy) [2, 3]. Nie opisywano odległych powikłań po podaniu pteryksaforu. Zgodnie z wyni-

kami powyższych badań, pteryksafor został zarejestrowany przez EMA w 2009 roku. Według aktualnej rejestracji europejskiej pteryksafor jest wskazany w skojarzeniu z G-CSF dla zwiększenia mobilizacji komórek macierzystych do krwi obwodowej w celu pobierania i późniejszego przeszczepiania autologicznego u pacjentów ze szpiczakiem i chłoniakami, którzy wykazują się niedostateczną mobilizacją. Z praktycznego punktu widzenia należy zauważyć, że określenie „pacjenci, którzy wykazują się niedostateczną mobilizacją” stwarza szereg możliwości stosowania tego leku w różnych sytuacjach klinicznych.

Analizując kliniczne wyniki mobilizacji komórek krwiotwórczych, należy wyróżnić 4 grupy chorych [4]:

Tzw. dobrzy mobilizatorzy (*good mobilizers*) to pacjenci, u których skutecznie mobilizuje się komórki krwiotwórcze. Najczęściej są to chorzy bez czynników ryzyka nieskutecznej mobilizacji. W przewidywanym czasie uzyskuje się u nich znaczną liczbę komórek CD34+ we krwi obwodowej, wystarczającą, aby po niewielkiej liczbie aferez uzyskać zakładany ich plon.

Tzw. przewidywani źli mobilizatorzy (*predicted poor mobilizers*) to pacjenci, u których jeszcze nie wykonywano mobilizacji, ale na podstawie obciążenia czynnikami ryzyka (Tab. I) można spodziewać się jej niedostatecznej skuteczności. Są to szczególnie chorzy powyżej 60. roku życia, cierpiący na chorobę oporną na leczenie i nawrotową (zwłaszcza chłoniaki), leczeni wcześniej według kilku różnych protokołów chemioterapii z użyciem fludarabiny, melfalanu lub lenalidomidu, u których stosowano radioterapię obszarów ciała cechujących się aktywnością hematopoetyczną [5–8].

Tzw. potwierdzeni źli mobilizatorzy (*proven poor mobilizers*) to grupa pacjentów, u których w trakcie aktualnie prowadzonej mobilizacji komórek krwiotwórczych stwierdza się jej niedostateczną skuteczność. Występuje zatem wysokie ryzyko, że w trakcie kolekcji nie zostanie uzyskana zakładana ich liczba. Jest to grupa stosunkowo najslabiej zdefiniowana.

Tabela I. Czynniki negatywnie wpływające na mobilizację komórek krwiotwórczych

Table I. Factors that negatively affect hematopoietic stem cell mobilization

Wiek > 60 lat

Choroba podstawowa

Wcześniejsza radioterapia

Leczeni licznymi cyklami chemioterapii

Wcześniejsze leczenie melfalanem, fludarabiną

Nowe strategie indukcji (np. lenalidomid w szpiczaku)

Płytki krwi przed mobilizacją < 150 × 10⁹/l

Są to chorzy, u których nie obserwuje się satysfakcjonującego zwiększenia liczby krążących we krwi komórek CD34+, pomimo zwiększenia liczby leukocytów. Za wystarczający najczęściej uznawany jest próg 20 komórek CD34+/ μ L, powyżej którego wykonuje się skuteczne aferezy. Istnieje powszechne przekonanie, że liczba komórek CD34+ nieprzekraczająca nigdy 10/ μ L stanowi przeciwwskazanie do wykonania aferezy i świadczy o niepowodzeniu mobilizacji. To, czy daną liczbę komórek CD34+ we krwi obwodowej uznamy za satysfakcjonującą, zależy też od liczby komórek, którą chcemy uzyskać w wyniku kolekcji. Jeżeli satysfakcjonująca jest liczba wynosząca $2,0 \times 10^6$ komórek CD34+/kg w celu wykonania pojedynczego przeszczepienia, istnieje szansa skutecznej kolekcji przy liczbie krążących komórek CD34+ wynoszącej 10–20/ μ L. Jednak gdy wymagane jest uzyskanie preparatu o wyższej komórkowości, np. $> 5,0 \times 10^6$ komórek CD34+/kg, a zwłaszcza preparatu służącego do podwójnego przeszczepienia, najprawdopodobniej nie powiedzie się to przy liczbie komórek CD34+ < 20 / μ L.

Do grupy potwierdzonych złych mobilizatorów zaliczamy także pacjentów, u których wykonano aferezę, ale liczba zebranych komórek krwiotwórczych okazała się zbyt niska. Istnieją przesłanki, aby sądzić, że jeśli pacjenci uzyskają $< 1,0 \times 10^6$ komórek CD34+/kg w pierwszej aferezie, to szanse na pobranie zakładanej liczby komórek podczas cyklu aferez są znikome. Utrudnione może być nawet uzyskanie liczby $2,0 \times 10^6$ komórek CD34+/kg, uznawanej za minimalną do transplantacji.

Tzw. nieudani mobilizatorzy (*failed mobilizers*) to pacjenci, u których poprzednia mobilizacja zakończyła się niepowodzeniem (nie przystąpiono do aferez lub nie uzyskano wystarczającej liczby komórek). Jest to grupa dość heterogenna. Powodem, dla którego pacjentów nie poddano aferezom, może być zbyt niska liczba krążących komórek CD34+. W niektórych przypadkach może to oznaczać < 10 , w innych < 15 a jeszcze w innych < 20 komórek/ μ L. Innym powodem nieprzystąpienia do aferez może być sytuacja, kiedy optymalna mobilizacja przypada na dni wolne od pracy. Wówczas często nie można przystąpić do aferez ze względu na nieodstępność fachowego personelu, a próby kolekcji już po tym okresie najczęściej kończą się niepowodzeniem. Pacjentów, u których nie przystąpiono do aferez z innych powodów (np. zakażenie wkłucia centralnego, posocznica), nie należy zaliczać do grupy nieudanych mobilizatorów. Jakkolwiek, zważając na indywidualne decyzje terapeutyczne, niekiedy należałoby wykorzystywać w ich przypadku strategię mobilizacji stosowane w grupie nieudanych mobilizatorów, tak aby zoptymalizować kolekcje i skrócić czas oczekiwania na autoSCT. Grupa nieudanych mobilizatorów jest szczególnie

obciążona ryzykiem, że kolejna mobilizacja też się nie powiedzie. Wykazano, że jedynie u 23–39% pacjentów z tej grupy kolejna mobilizacja zakończyła się powodzeniem [9–11].

Należy tu zauważyć, że zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi pleryksafor można stosować zarówno w grupie przewidywanych, potwierdzonych, jak i nieudanych mobilizatorów.

Stosowanie pleryksaforu w grupie pacjentów nieobciążonych ryzykiem suboptymalnej mobilizacji (dobrych mobilizatorów)

Choć stosowanie pleryksaforu w grupie dobrych mobilizatorów nie wynika ze wskazań rejestracyjnych, być może znajdzie w przyszłości swoje miejsce w praktyce klinicznej. Pleryksafor może być stosowany w celu dalszego zwiększenia skuteczności mobilizacji poprzez zwiększenie liczby krążących komórek CD34+ w dniu przewidywanej pierwszej aferezy, redukcję liczby aferez, ewentualnie także poprawę jakości preparatów komórek krwiotwórczych (zwiększenie zawartości ich najmłodszych populacji).

Już w początkowym badaniu I fazy przeprowadzonym z udziałem zdrowych dawców (a więc w grupie dobrych mobilizatorów) stwierdzono, że podanie pojedynczej dawki pleryksaforu w skojarzeniu ze standardowym cyklem pięciu wstrzyknięć G-CSF spowodowało 3,6-krotne zwiększenie liczby krążących komórek CD34+ w porównaniu z mobilizacją bez pleryksaforu. Co za tym idzie, zwiększył się też plon aferezy [12]. Badania rejestracyjne wykazały podobną zależność – istotnie większy odsetek pacjentów chorych na szpiczaka osiągnął pierwotny punkt końcowy aferez ($6,0 \times 10^6$ komórek CD34+/kg w ciągu ≤ 2 dni) dzięki mobilizacji z wykorzystaniem pleryksaforu i G-CSF niż w przypadku mobilizacji samym G-CSF (odpowiednio 71,6% vs 34,4%). Także liczba pacjentów, którzy osiągnęli pierwotny punkt końcowy za pomocą pleryksaforu i G-CSF już po pierwszej aferezie, była podobna jak w grupie mobilizowanej samym G-CSF w 4 dniu aferez [3].

Można też myśleć o ewentualnym stosowaniu pleryksaforu zamiast G-CSF w grupie dobrych mobilizatorów. W początkowych badaniach na grupie zdrowych dawców stwierdzono, że pojedyncza dawka pleryksaforu powodowała podobną mobilizację komórek macierzystych, jak cykl pięciu iniekcji G-CSF w ciągu kolejnych dni [12]. Takie postępowanie mogłoby pozwolić na bardzo szybkie zmobilizowanie wymaganej liczby komórek, szybsze niż to było do tej pory możliwe. Mobilizację samym pleryksaforem zastosowano w 2011 roku w Japonii, podczas katastrofy reaktora atomowego w Fukushima. Strażacy, którzy wkraczali na teren objęty promieniowaniem,

ryzykowali życiem, gdyż w wyniku napromienienia mogła u nich wystąpić aplazja szpiku. Dlatego jeszcze przed wejściem na teren elektrowni przeprowadzono u nich mobilizację komórek krwiotwórczych za pomocą pojedynczych dawek pleryksaforu. Już po 6 godzinach od iniekcji można było przystąpić do pobrania komórek (informacja własna, prof. Richard Kadota, Global Medical Affairs Director, Sanofi). Zabiegi te były skuteczne, jednak na szczęście nie było potrzeby wykonania autoSCT. Dane te nie były dotychczas publikowane. Z pewnością w przyszłości będą prowadzone także badania dotyczące mobilizacji komórek krwiotwórczych za pomocą samego pleryksaforu. Szczególnie w grupie zdrowych dawców i dzieci można by w ten sposób zapobiec potencjalnym działaniom niepożądanym związanym ze stosowaniem G-CSF.

Stosowanie pleryksaforu w grupie pacjentów obciążonych ryzykiem suboptymalnej mobilizacji (przewidywani źli mobilizatorzy)

Pacjenci z tej grupy charakteryzują się obecnością co najmniej jednego niekorzystnego czynnika prognostycznego, wymienionego w tabeli I. Zastosowanie pleryksaforu w grupie przewidywanych złych mobilizatorów ma na celu zmniejszenie odsetka niepowodzeń mobilizacji. To z kolei ma zmniejszyć kliniczne koszty ewentualnego niepowodzenia mobilizacji: powtórnej mobilizacji i ew. rezygnacji z autoSCT. Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że większość badań wykonanych w grupie przewidywanych złych mobilizatorów wykazała skuteczność mobilizacji docelowej liczby komórek nawet do 100% pacjentów (zakres 73–100%) [13–20].

W opublikowanej ostatnio retrospektywnej analizie pacjentów ze szpiczakiem leczonych wcześniej lenalidomidem (mediana liczby cykli: 4) stwierdzono, że dzięki zastosowaniu pleryksaforu w pierwszej linii mobilizacji 100% pacjentów z grupy przewidywanych złych mobilizatorów uzyskało zakładany minimalny plon $2,0 \times 10^6$ komórek CD34+/kg. U większości pacjentów cel ten osiągnięto nawet po 1 aferezie [13], a mediana całkowitej liczby zebranych komórek wynosiła $5,6 \times 10^6$ CD34+/kg. Trzeba zaznaczyć, że lenalidomid został niedawno zidentyfikowany jako czynnik silnie zmniejszający skuteczność mobilizacji. Odsetek niepowodzeń mobilizacji w tej grupie pacjentów leczonych lenalidomidem ocenia się na 7–77% (po mobilizacji I rzutu za pomocą samego czynnika wzrostu). Znalazło to też odzwierciedlenie w rekomendacjach Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka (IMWG), która zaleca mobilizację I rzutu z wykorzystaniem cyklofosfamidu i G-CSF u pacjentów, którzy otrzymali powyżej 4 kursów

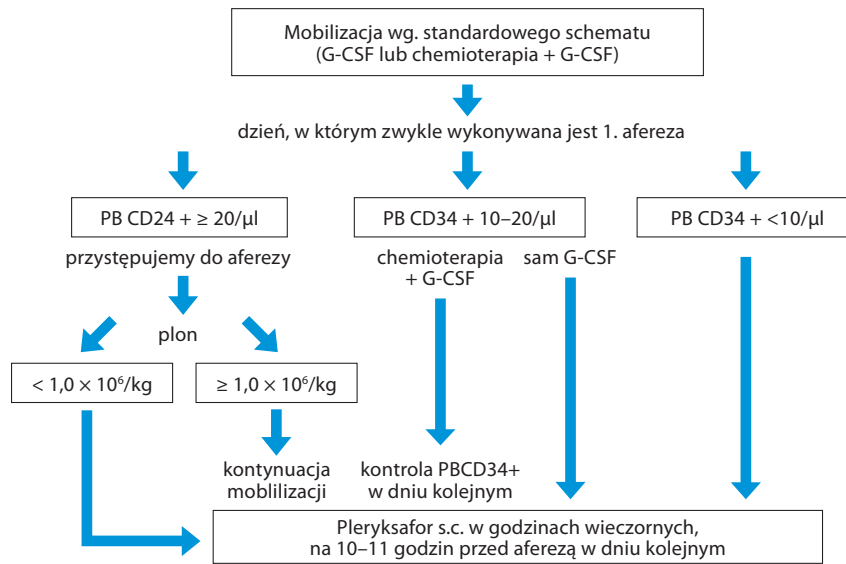
lenalidomidu. W czasie obrad ekspertów IMWG (rok 2008) nie było jeszcze danych klinicznych pozwalających jednoznacznie zalecać pleryksafor w pierwszej linii mobilizacji u tych pacjentów. Jednak już wtedy rekomendowano rozważenie pleryksaforu jako opcji terapeutycznej w mobilizacji pierwszej linii u chorych w starszym wieku, u których mobilizacja oparta na zredukowanej dawce cyklofosfamidu i G-CSF nie pozwoliła na uzyskanie powyżej $2,0 \times 10^6$ komórek CD34+/kg w pierwszym dniu aferezy. Dodatkowo, pleryksafor rekomendowano w mobilizacji 2. linii u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, po niepowodzeniu standardowo prowadzonej mobilizacji pierwszej linii [21].

Li i wsp. [15] stosowali pleryksafor i G-CSF w pierwszej linii mobilizacji u 24 pacjentów z grupy przewidywanych złych mobilizatorów (7 z nich doświadczyło już wcześniej niepowodzenia mobilizacji, 12 było leczonych lenalidomidem, a 4 cierpiało na oporną chorobę i było po wielu liniach leczenia). Co ważne, aż 96% tych pacjentów uzyskało minimalną liczbę $2,0 \times 10^6$ komórek CD34+/kg, z czego 83% już w pierwszej aferezie. Mediana całkowitej liczby komórek CD34+/kg uzyskanych w wyniku kolekcji wyniosła $11,7 \times 10^6$.

Strategia mobilizacji komórek krwiotwórczych za pomocą pleryksaforu i G-CSF w grupie pacjentów określanych jako przewidywani źli mobilizatorzy pozwala więc na zmniejszenie ryzyka niepowodzenia procedury, nie narażając chorych na ponowną mobilizację. Stosowanie pleryksaforu w tej sytuacji klinicznej nie jest niestety jeszcze powszechne, pomimo że jest zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi. Oczywistym problemem jest koszt mobilizacji. W analizie Micallef i wsp. było to jedynie 16 pacjentów na 188 analizowanych (8,5%) [13], w związku z czym, poniesienie takiego kosztu było możliwe. Wydaje się jednak, że ich odsetek jest jednak znacznie większy, w zależności od ośrodka, profilu pacjentów mobilizowanych oraz od uwzględnianych czynników ryzyka mobilizacji. Należy też zaznaczyć, że w grupie przewidywanych złych mobilizatorów wybranej na podstawie czynników predykcyjnych są też pacjenci, u których mobilizacja jest skuteczna. Z kolei pewien odsetek grupy pacjentów nieobciążonych negatywnymi czynnikami prognostycznymi charakteryzuje się suboptymalną mobilizacją.

Stosowanie pleryksaforu w grupie pacjentów, u których bieżąca mobilizacja przebiega suboptymalnie (potwierdzeni źli mobilizatorzy)

Coraz większe znaczenie mają strategie „ratunkowe” stosowania pleryksaforu w trakcie już przebiegających mobilizacji, które nie rokują pomyślnego



Ryc. 1. Zalecany algorytm „ratunkowego” podawania pleryksaforu, dodatkowo do bieżącej mobilizacji z wykorzystaniem czynnika G-CSF samego lub z chemioterapią

Fig. 1. Recommended algorithm of „rescue” plerixafor administration, In addition to ongoing mobilization based on G-CSF alone or with chemotherapy

zakończenia [22]. Takie zastosowanie wynika z podkreślonego powyżej faktu, że przewidywanie skuteczności mobilizacji za pomocą czynników predykcyjnych jest obciążone bardzo dużym błędem. Stosowanie pleryksaforu u wszystkich chorych, którzy potencjalnie mogą mobilizować suboptymalnie, wiąże się z wysokim kosztem, a wielu pacjentów otrzymuje wówczas pleryksafor niepotrzebnie. Najprościej wydaje się więc spróbować mobilizacji według tradycyjnej strategii, a jeśli nie będzie przebiegała pomyślnie – dodać pleryksafor. Strategia ta ma zastosowanie zarówno w przypadku mobilizacji za pomocą samego G-CSF, jak i G-CSF w połączeniu z cytostatykami.

Pleryksafor charakteryzuje się szeregiem zalet sprawiających, że może być stosowany w sposób ratunkowy. Jest szybko wchłaniany po podskórnym wstrzyknięciu, osiąga maksymalne stężenie we krwi po 30–60 minut, a jego czas półtrwania wynosi tylko ok. 3–5 godzin [23–24]. W badaniach I fazy wykazano, że pojedyncza podskórna iniekcja pleryksaforu (zastosowana dodatkowo do standardowej mobilizacji za pomocą G-CSF) powodowała 3,6-krotny wzrost liczby krążących komórek CD34+ już po 4–6 godzin od iniekcji, a maksymalną liczbę komórek CD34+ we krwi (powyżej 150/μL) obserwowano po 9–14 godzin od jego podania [12, 25]. Zastosowanie pleryksaforu pozwala na mobilizację komórek krwiotwórczych w bardzo krótkim czasie od podania leku, w sposób całkowicie przewidywalny. Najczęściej podaje się więc go wieczorem, w dniu poprzedzającym planowane pobranie komórek.

Biorąc pod uwagę ograniczoną możliwość przewidzenia ewentualnego niepowodzenia aktualnie

prowadzonej mobilizacji, należy zadać sobie pytanie: kiedy podać pleryksafor? W naszej Klinice stosujemy obecnie ratunkowe podanie pleryksaforu wg schematu przedstawionego na rycinie 1. Decyzję o podaniu pleryksaforu uzależniamy od ryzyka niepowodzenia mobilizacji określonego w dniu spodziewanego najlepszego uwalniania komórek do krwi. Przy stosowaniu samego G-CSF jest to 5. dzień mobilizacji. W przypadku chemomobilizacji, moment ten jest znacznie trudniej przewidywalny. W przypadku mobilizacji cyklofosfamidem w dawce 2 g/m² jest to najczęściej doba 10. Jednak w sytuacji mobilizacji prowadzonej podczas cyklu chemioterapii w trakcie leczenia choroby nowotworowej (np. schematem DHAP) moment ten jest często bardzo zmienny i może występować nawet do 3 tygodni po chemioterapii. W tej sytuacji kierujemy się zazwyczaj tendencją wzrostową liczby leukocytów oraz jej bezwzględnyimi wartościami. Jeśli występowała faza agranulocytozy, czekamy aż liczba leukocytów osiągnie minimalną wartość 2,5 G/L. Wtedy rozpoczynamy codzienne pomiary liczby krążących komórek CD34+ we krwi obwodowej. Do kolekcji komórek przystępujemy, jeśli liczba ta osiągnie satysfakcjonującą wartość. Zakładamy, że jeśli liczba leukocytów sukcesywnie wzrasta i przekracza 10 G/L, a nie obserwuje się dostatecznego wzrostu liczby komórek CD34+ we krwi obwodowej, bez pleryksaforu skuteczna mobilizacja nie będzie możliwa.

W dniu przewidywanej optymalnej mobilizacji określamy liczbę komórek CD34+ we krwi obwodowej w godzinach porannych. Jeśli przekracza ona 20 komórek/μL, przystępujemy do aferezy. Jeśli jest niższa niż 10 komórek/μL, uznajemy, że mobilizacja

przebiega suboptymalnie i nie powiedzie się bez dodatkowej interwencji. W tym dniu, około godziny 23:00 podajemy pleryksafor (240 µg/kg m.c.), a w kolejnym dniu rano określamy ponownie liczbę komórek CD34+ we krwi obwodowej. Na podstawie naszych doświadczeń należy spodziewać się ok. 3,5-krotnego wzrostu w stosunku do oznaczenia poprzedniego [26]. W zależności od wyniku oznaczenia (podobnie jak w dniu poprzednim) przystępujemy do aferezy lub podajemy kolejną, najczęściej ostatnią dawkę pleryksaforu i sprawdzamy skuteczność mobilizacji w dniu następnym. Jeśli po podaniu pierwszej dawki pleryksaforu osiągnięto satysfakcjonujący efekt i przeprowadzono kolekcję, kolejne dawki pleryksaforu podajemy, jeśli konieczne są kolejne aferezy.

Jeśli liczba komórek CD34+ we krwi mieści się pomiędzy 10 a 20/µL, skuteczność aferezy jest najczęściej niedostateczna. W przypadku chemomobilizacji wykonuje się oznaczenia CD34+ kolejnego dnia. Jeśli liczba ta nie wzrosła powyżej 20 komórek/µL, podajemy ratunkową dawkę pleryksaforu, jak wyżej. W przypadku mobilizacji samym G-CSF liczba komórek CD34+ o wartości 10–20/µL w dniu +5. wyraźnie świadczy o suboptymalnej mobilizacji i jest wskazaniem do podania pleryksaforu. Doba +5. jest tym momentem w czasie mobilizacji, kiedy obserwuje się największe zwiększenie liczby krążących komórek macierzystych. W kolejnych dniach liczba komórek CD34+ najczęściej się obniża.

Niekiedy o podaniu pleryksaforu decydujemy na podstawie wyników pierwszej aferezy (także w przypadku pacjentów, którzy mieli liczbę >20 komórek CD34+/µL krwi). Liczba <1,0 × 10⁶ komórek CD34+/kg nie rokuje uzyskania wystarczającej do przeszczepienia całkowitej liczby komórek (zwłaszcza optymalnej). Sytuacja taka jest również wskazaniem do zastosowania pleryksaforu.

Opisany powyżej schemat oparty jest na wynikach dotychczasowych badań oraz na opiniach ekspertów. Jest oczywiste, że będzie wymagał potwierdzenia naukowego, także pod kątem skuteczności i analizy ekonomicznej.

Do tej pory zaproponowano szereg algorytmów, według których można użyć ratunkowo pleryksaforu, uzyskując do 99% skutecznych mobilizacji [27–30]. Ratunkowe zastosowanie pleryksaforu pozwala więc zminimalizować liczbę pacjentów, u których aktualnie prowadzona mobilizacja się nie powiedzie i którzy będą musieli poddać się ponownej mobilizacji lub inwazyjnemu pobraniu szpiku. Większość opisanych sposobów postępowania dotyczy jednak mobilizacji samym G-CSF. Opierają one decyzję o podaniu pleryksaforu na stężeniu komórek CD34+ we krwi obwodowej w +4. dniu mobilizacji, a więc przed planowaną pierwszą aferezą. Costa i wsp. [27] zaproponowali algorytm mający umożliwić podjęcie

decyzji o podaniu pleryksaforu w +4. dniu mobilizacji, w zależności od stężenia komórek CD34+, planowanego plonu komórek CD34+ oraz kosztów takiego postępowania. Zastosowanie pleryksaforu wg tego algorytmu doprowadziło do skutecznej mobilizacji komórek krwiotwórczych aż u 98% pacjentów. Było to istotnie więcej niż w historycznej grupie kontrolnej poddanej chemomobilizacji (78%, p<0,01). Algorytm ten jest jednak mało przystępny dla lekarza klinicysty, który taką decyzję musi w praktyce podjąć. Duarte i wsp. [28] zaproponowali podawanie pleryksaforu pacjentom mobilizowanym G-CSF, u których w dobie +4. wykazano <10 komórek CD34+/µL we krwi obwodowej. W grupie pacjentów, którym podawano pleryksafor, zarówno wynik pierwszej aferezy (2,3 vs 0,7 × 10⁶ CD34+/kg, p<0,001) jak i całkowita uzyskana liczba komórek (3,4 vs 2,1 × 10⁶ CD34+/kg) były istotnie lepsze niż u chorych mobilizowanych samym G-CSF. Podobnie postępowali Kallmeyer i wsp. [29], którzy zastosowali pleryksafor u 24% wszystkich pacjentów. Uzyskali w ten sposób skuteczną mobilizację u 82% pacjentów z liczbą komórek CD34+ w dniu +4. poniżej 10/µL oraz u 96% pacjentów w całej grupie. Należy to uznać za sukces, choć wysoce kosztowny, skoro aż 24% pacjentów wymagało podania pleryksaforu. W niektórych badaniach stosowano pleryksafor nawet przy wyższych liczbach krążących komórek CD34+. Douglas i wsp. [30] podawali pleryksafor wszystkim pacjentom, u których w +4 dobie mobilizacji obserwowano <15 komórek CD34+/µL. Odnotowali zadziwiającą skuteczność – 100% wszystkich pacjentów zostało zmobilizowanych skutecznie, podczas gdy przed rozpoczęciem badania odnotowywano niepowodzenie mobilizacji rzędu 15%.

Stosowanie pleryksaforu w grupie pacjentów, u których wcześniejsza mobilizacja się nie powiodła (nieudani mobilizatorzy)

Jak wspomniano wcześniej, mobilizacja komórek krwiotwórczych w tej grupie pacjentów jest obciążona szczególnie wysokim ryzykiem niepowodzenia. Pleryksafor w połączeniu z G-CSF był pierwotnie stosowany głównie w tym wskazaniu. Sytuacja ta budzi wciąż najmniej kontrowersji, co do potrzeby zastosowania pleryksaforu. Na podstawie retrospektywnych analiz programu charytatywnego firmy Genzyme stwierdzono, że 60–90% nieudanych mobilizatorów zostało zmobilizowanych skutecznie za pomocą pleryksaforu w skojarzeniu z G-CSF [31–34]. W wieloośrodkowym, retrospektywnym badaniu wzięło udział 11 polskich ośrodków, które zgłosiły łącznie 61 mobilizacji z wykorzystaniem pleryksaforu. Mediana wieku chorych wynosiła 51 lat

(zakres 19–71). Badanie objęło grupę 23 pacjentów ze szpiczakiem (37,7%), 20 z chłoniakiem nieziarniczym (32,8%) i 18 z chłoniakiem Hodgkina (29,5%). U piętnastu pacjentów (24,6%) stosowano wcześniej radioterapię, a 11 (18%) miało wykonany zabieg autoSCT. Mediana liczby podanych przed mobilizacją kursów chemioterapii wynosiła 12 (zakres 4–37). Odpowiadało to medianie 3 (zakres 2–7) schematów chemioterapii. Mobilizacje, które się nie powiodły, w przeszłości były w 89,9% oparte na chemioterapii w połączeniu z G-CSF. U 40% chorych stwierdzano całkowitą remisję choroby w czasie mobilizacji, podczas gdy u 47,5% stwierdzano remisję częściową. Około 10% miało chorobę aktywną, lecz stabilną, natomiast 5% pacjentów miało chorobę postępującą. W badanej grupie chorych mediana liczby krążących komórek CD34+ w dniu po pierwszym podaniu pleryksaforu wynosiła 22 komórki/ μL (zakres 0–121). W analizowanej grupie u 65,6% pacjentów uzyskano $\geq 2,0 \times 10^6$ komórek CD34+/kg, czyli minimalną liczbę wymaganą do autoSCT. W badanej grupie mediana całkowitej liczby zebranych w trakcie mobilizacji z pleryksaforem komórek CD34+ wynosiła $2,7 \times 10^6$ komórek CD34+/kg (zakres 0–8,0 $\times 10^6$).

Przynależność do grupy nieudanych mobilizatorów jest standardowym wskazaniem do stosowania pleryksaforu. Z praktycznego punktu widzenia, w Polsce tylko w tej sytuacji możliwe jest sformalizowanie zakupu leku. Ze względów administracyjnych nie da się go zakupić doraźnie, w dniu suboptymalnej mobilizacji. W ten sposób niepotrzebnie naraża się pacjentów na niepowodzenie mobilizacji pierwszej linii, co skutkuje dłuższym czasem spędzonym w szpitalu, narażeniem na powikłania i wydłużeniem oczekiwania na przeszczepienie komórek krwiotwórczych. Na podstawie dostępnych danych można stwierdzić, że chorzy, u których wcześniejsza mobilizacja była nieskuteczna, a pleryksafor zastosowano w mobilizacji kolejnej, odpowiadają na jego zastosowanie gorzej niż w przypadku interwencyjnego użycia w pierwszej mobilizacji.

Podsumowanie

Istnieje szereg pytań związanych z tym, jak stosować pleryksafor w opisywanych grupach pacjentów. Jednym z nich jest, czy w grupach przewidywanych złych mobilizatorów i nieudanych mobilizatorów stosować pleryksafor zgodnie z rekomendowanym schematem (w kombinacji z G-CSF, pierwsze podanie pleryksaforu w dobie +4.), czy też w skojarzeniu z chemomobilizacją. Do tej pory nie wykazano, aby dołączenie pleryksaforu do chemomobilizacji było skuteczniejsze niż stosowanie według rekomendowanego schematu [35]. Decyzja o kojarzeniu pleryksaforu z chemomobilizacją powinna być uzależniona od stanu chorego

i konieczności ewentualnego zastosowania chemioterapii w celach leczniczych. Jeśli nie jest to konieczne, należy stosować z pleryksaforem tylko G-CSF. Trzeba pamiętać o możliwości „ratunkowego” zastosowania pleryksaforu według przedstawionego powyżej algorytmu, szczególnie u chorych z czynnikami ryzyka niepowodzenia mobilizacji.

Pleryksafor jest bardzo skutecznym i użytecznym lekiem. Pomimo specyficzności działania i związanego z tym bezpieczeństwa stosowania leku jego powszechne stosowanie jest ograniczone – z powodu wysokiego kosztu. Nie można jednak oczekiwać, że dzięki pleryksaforowi uzyskamy skuteczną mobilizację u wszystkich pacjentów. Czynniki, które obniżają skuteczność standardowych mobilizacji, najczęściej obniżają też skuteczność mobilizacji z pleryksaforem [36]. Zwłaszcza w przypadku znacznej redukcji liczby komórek CD34+ w szpiku (jak to ma miejsce np. po wydłużonej terapii analogami puryn), trudno jest oczekiwać skutecznej ich mobilizacji. Pleryksafor należy traktować jako lek prowadzący do znacznego ulepszenia dotychczasowej praktyki medycznej, a przez to poprawy leczenia chorych na chłoniaki i szpiczaka. Trzeba pamiętać jednak, że żaden, nawet najlepszy lek nie czyni cudów.

Pismienictwo:

1. Aiuti A, Webb IJ, Bleul C, Springer T, Gutierrez-Ramos JC. The chemokine SDF-1 is a chemoattractant for human CD34+ hematopoietic progenitor cells and provides a new mechanism to explain the mobilization of CD34+ progenitors to peripheral blood. *J Exp Med* 1997;185:111–120.
2. DiPersio JF, Micallef IN, Stiff PJ, et al. Phase III prospective randomized double-blind placebo-controlled trial of plerixafor plus granulocyte colony-stimulating factor compared with placebo plus granulocyte colony-stimulating factor for autologous stem-cell mobilization and transplantation for patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27:4767–4773.
3. DiPersio JF, Stadtmayer EA, Nademanee A, et al. Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Blood* 2009;113:5720–5726.
4. Olivieri A, Marchetti M, Lemoli R, et al. Proposed definition of 'poor mobilizer' in lymphoma and multiple myeloma: an analytic hierarchy process by ad hoc working group Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:342–351.
5. Micallef IN, Apostolidis J, Rohatiner AZ, et al. Factors which predict unsuccessful mobilisation of peripheral blood progenitor cells following G-CSF alone in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Hematol J* 2000;1:367–373.
6. Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ, et al. Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma. *Blood* 2005;106:4050–4053.

7. Papat U, Saliba R, Thandi R, et al. Impairment of filgrastim-induced stem cell mobilization after prior lenalidomide in patients with multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:718–723.
8. Hosing C, Saliba RM, Ahlawat S, et al. Poor hematopoietic stem cell mobilizers: a single institution study of incidence and risk factors in patients with recurrent or relapsed lymphoma. *Am J Hematol* 2009;84:335–337.
9. Pusic I, Jiang SY, Landua S, et al. Impact of mobilization and remobilization strategies on achieving sufficient stem cell yields for autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:1045–1056.
10. Perseghin P, Terruzzi E, Dassi M, et al. Management of poor peripheral blood stem cell mobilization: incidence, predictive factors, alternative strategies and outcome. A retrospective analysis on 2177 patients from three major Italian institutions. *Transfus Apher Sci* 2009;41:33–37.
11. Wuchter P, Ran D, Bruckner T, et al. Poor mobilization of hematopoietic stem cells—definitions, incidence, risk factors, and impact on outcome of autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:490–499.
12. Liles WC, Rodger E, Broxmeyer HE, et al. Augmented mobilization and collection of CD34+ hematopoietic cells from normal human volunteers stimulated with granulocyte-colony-stimulating factor by single-dose administration of AMD3100, a CXCR4 antagonist. *Transfusion* 2005;45:295–300.
13. Micaleff IN, Ho AD, Klein LM, et al. Plerixafor (Mozobil) for stem cell mobilization in patients with multiple myeloma previously treated with lenalidomide. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:350–355.
14. Attolico I, Pavone V, Ostuni A, et al. Plerixafor added to chemotherapy plus G-CSF is safe and allows adequate PBSC collection in predicted poor mobilizer patients with multiple myeloma or lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18:241–249.
15. Li J, Hamilton E, Vaughn L, et al. Effectiveness and cost analysis of “just-in-time” salvage plerixafor administration in autologous transplant patients with poor stem cell mobilization kinetics. *Transfusion* 2011;51:2175–2182.
16. Tricot G, Cottler-Fox MH, Calandra G. Safety and efficacy assessment of plerixafor in patients with multiple myeloma proven or predicted to be poor mobilizers, including assessment of tumor cell mobilization. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:63–68.
17. Stiff PJ. Management strategies for the hard-to-mobilize patient. *Bone Marrow Transplant* 1999;23 Suppl 2:S29–33.
18. Anwer F, Green MR, Yeager AM. Effective Primary Mobilization of Autologous Peripheral Blood Stem Cells with Granulocyte Colony-Stimulating Factor and Plerixafor in Lenalidomide-Treated Patients with Multiple Myeloma. *ASH Annual Meeting Abstracts*. Orlando, USA: Blood; 2010:2254.
19. Mark TM, Rossi AC, Pearse RN, et al. A Comparison of Chemotherapy + G-CSF Versus Plerixafor (Mozobil®) + G-CSF for Stem Cell Mobilization In Patients with Multiple Myeloma Treated with Lenalidomide. *ASH Annual Meeting Abstracts*. Orlando, USA: Blood; 2010:2258.
20. Nazha A, Vogl DT, O'Doherty U, et al. The Optimal Timing for Stem Cell Collection After Induction Therapy for Patients with Multiple Myeloma. *ASH Annual Meeting Abstracts*. Orlando, USA: Blood; 2010:2252.
21. Kumar S, Giral S, Stadtmauer EA, et al. Mobilization in myeloma revisited: IMWG consensus perspectives on stem cell collection following initial therapy with thalidomide-, lenalidomide-, or bortezomib-containing regimens. *Blood* 2009;114:1729–1735.
22. Basak GW, Mikala G, Koristek Z, et al. Plerixafor to rescue failing chemotherapy-based stem cell mobilization – it's not too late. *Leuk Lymphoma* 2011;52:1711–1719.
23. Liles WC, Broxmeyer HE, Rodger E, et al. Mobilization of hematopoietic progenitor cells in healthy volunteers by AMD3100, a CXCR4 antagonist. *Blood* 2003;102:2728–2730.
24. Hubel K, Liles WC, Broxmeyer HE, et al. Leukocytosis and Mobilization of CD34+ Hematopoietic Progenitor Cells by AMD3100, a CXCR4 Antagonist. *Support Cancer Ther* 2004;1:165–172.
25. Devine SM, Flomenberg N, Vesole DH, et al. Rapid mobilization of CD34+ cells following administration of the CXCR4 antagonist AMD3100 to patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2004;22:1095–1102.
26. Basak GW, Urbanowska E, Boguradzki P, Torosian T, Halaburda K, Wiktor-Jedrzejczak W. Booster of plerixafor can be successfully used in addition to chemotherapy-based regimen to rescue stem cell mobilization failure. *Ann Transplant* 2010;15:61–67.
27. Costa LJ, Alexander ET, Hogan KR, Schaub C, Fouts TV, Stuart RK. Development and validation of a decision-making algorithm to guide the use of plerixafor for autologous hematopoietic stem cell mobilization. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:64–69.
28. Duarte R, Martin Henao G, D'Addio A, et al. Predictability of stem cell mobilization following G-CSF plus/minus plerixafor based on day 4 peripheral blood CD34+ cell levels: basis for a pre-emptive model of plerixafor use in patients with lymphoma and myeloma who mobilize poorly. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:S323.
29. Kallmeyer C, Anderson S, Anderton P, Byrne J, Russell N. Use of pre-emptive plerixafor is successful in reducing mobilization failure in myeloma patients undergoing PBSC mobilization with cyclophosphamide and G-CSF 37th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Paris, France: *Bone Marrow Transplantation*; 2011:146(suppl1):337, abstract.
30. Douglas K, Sinclair J, McQuaker G, et al. A proactive approach to plerixafor use and subsequent apheresis can reduce failed autologous PBSC mobilization rates to virtually zero after two mobilization attempts: a single-centre series of 40 consecutive PBSC mobilization episodes using plerixafor. 37th Annual Meeting of the European Group

- for Blood and Marrow Transplantation. Paris, France; 2011;46(suppl1):334; abstract.
31. Duarte RF, Shaw BE, Marin P, et al. Plerixafor plus granulocyte CSF can mobilize hematopoietic stem cells from multiple myeloma and lymphoma patients failing previous mobilization attempts: EU compassionate use data. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:52-58.
 32. Worel N, Roszkopf K, Neumeister P, et al. Plerixafor and granulocyte-colony-stimulating factor (G-CSF) in patients with lymphoma and multiple myeloma previously failing mobilization with G-CSF with or without chemotherapy for autologous hematopoietic stem cell mobilization: the Austrian experience on a named patient program. *Transfusion* 2011;51:968-975.
 33. Hubel K, Fresen MM, Salwender H, et al. Plerixafor with and without chemotherapy in poor mobilizers: results from the German compassionate use program. *Bone Marrow Transplant* 2010;46(11):1045-1052.
 34. Basak GW, Knopinska-Posluszny W, Matuszak M, et al. Hematopoietic stem cell mobilization with the reversible CXCR4 receptor inhibitor plerixafor (AMD3100)-Polish compassionate use experience. *Ann Hematol* 2011;90:557-568.
 35. Basak GW, Mikala G, Koristek Z, et al. Plerixafor boost in association with chemotherapy based mobilization. Comparison with mobilization without chemotherapy 37th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Paris, France: *Bone Marrow Transplantation*; 2011;46(suppl1):334,abstract.
 36. Basak GW, Jaksic O, Koristek Z, et al. Identification of prognostic factors for plerixafor-based hematopoietic stem cell mobilization. *Am J Hematol* 2011;86:550-553.