

Esa Jantunen, Jaakko Valtola, Anu Partanen, Antti Turunen, Taru Kuittinen, Raija Silvennoinen, Marja Pyörälä, Pentti Mäntymaa, Jukka Pelkonen ja Ville Varmavuo

Pleriksafori kantasolujen mobilisaatiossa autologista siirtoa varten

Autologisella kantasolusiirrolla tuetulla intensiivihoidolla on keskeinen rooli etenkin multipplel myeloomaa sekä tietyissä tilanteissa lymfoomaa sairastavien potilaiden hoidossa. Huono tai epäonnistunut kantasolujen mobilisaatio ja keräys on tärkeä autologisen kantasolusiirron saatavuutta rajoittava tekijä. Noin vuosikymmenen ajan käytössä olleella pleriksaforilla voidaan usein auttaa potilaita, joiden kantasolut mobilisoituvat huonosti vaikuttamatta siirronjälkeiseen ennusteeseen. Pleriksaforin käytön on todettu vaikuttavan kerättyjen kantasolusiirteiden solukoostumukseen sekä potilaiden siirronjälkeiseen hematologiseen ja immunologiseen toipumiseen. Näiden löydösten kliininen merkitys vaatii vielä lisäselvityksiä, kuten optimaalisen autologisen kantasolusiirteiden koostumuskin. Pleriksaforin optimaalisen ja etenkin kustannustehokkaan käytön kannalta on keskeistä tunnistaa oikeat potilasryhmät esimerkiksi tutkimuksissa varmennetuilla algoritmeilla.

Autologinen kantasolusiirto on vakiinnuttanut asemansa erityisesti multipplel myeloomaa ja imukudossyöpää eli lymfoomaa sairastavien potilaiden hoidossa. Vuosittain Euroopan kantasolusiirtorekisteriin (EBMT) raportoidaan yli 20 000 autologista kantasolusiirtoa. Niiden tärkeimmät aiheet ovat myelooma (yli 12 000 siirtoa) ja non-Hodgkin-lymfooma (noin 7 000) (1). Vuodelta 2017 Suomesta rekisteriin ilmoitettiin 284 autologista siirtoa.

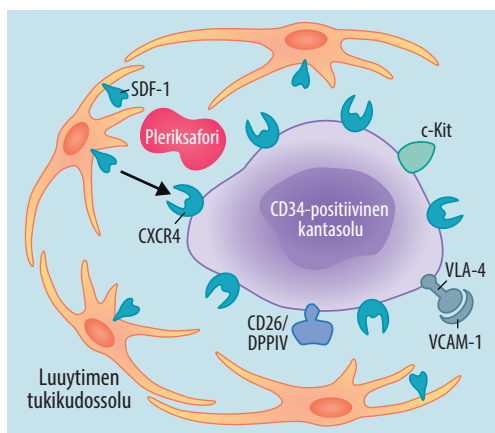
Lähes kaikissa autologisissa kantasolusiirroissa käytetään verestä kerättyjä soluvalmisteita, mikä on ollut käytäntönä jo 1990-luvun alkupuolelta lähtien. Autologinen siirte mobilisoidaan luuytimeistä antamalla granulosityttelinjaa stimuloivaa valkosolukasvutekijähoitoa (G-CSF) solunsalpaajahoidon kanssa tai ilman sitä. Ongelmana on ollut, että potilasaineistosta ja määritelmästä riippuen 5–30 %:lta autologiseen siirtoon suunnitelluista potilaista ei saada kerättyä riittävästä solusaalista suuriannoksisen solunsalpaajahoidon tukemiseen (2). Tällöin vaihtoehtoina ovat uusi mobilisaatio- ja keräysyritys, luuydinsiirteiden kerääminen tai siirtoajatuksista luopuminen. Osalle potilaista voidaan harkita myös toiselta luovuttajalta kerätyillä so-

luilla tehtävää allogeenista kantasolusiirtoa.

Vuonna 2009 Euroopan lääkeviranomaisen (EMA) hyväksyi autologisen siirteiden mobilisointia tehostavan pleriksaforin käytettäväksi yhdessä G-CSF-hoidon kanssa lymfoomaa tai myeloomaa sairastaville, joiden verenkiertoon mobilisoiutuu huonosti CD34-antigeenin osalta positiivisia soluja. Kyseinen pintaproteiini luonnehtii erityisesti varhaisempia eli primitiivisempiä hematopoieettisia soluja. Käyttöaihealue on sittemmin laajentunut myös lapsipotilaisiin. Allogeenisen siirteiden mobilisointiin käyttöaihetta ei ole. Käsittelemme seuraavassa lyhyesti aiempia pleriksaforitutkimuksia painottaen omia tutkimuksiamme. Kokemuksia lääkkeen käytöstä on kertynyt kymmenen vuoden ajalta.

Pleriksaforin farmakologia ja varhaiset tutkimukset

Pleriksafori on bisyklamiirakenteinen molekyyli, jota kehitettiin aikanaan HIV-infektioiden hoitoon. Varhaisissa tutkimuksissa pleriksaforin havaittiin aiheuttavan leukosytoosia ja veren CD34-positiivisten solujen määrän lisääntymistä. Molekyylin vaikutusmekanismi



KUVA. Pleriksaforin vaikutusmekanismi.

CD26/DPPiV = dipeptidyylipeptidaasi 4, c-Kit = c-Kit-proto-onkogeeni-proteiini, CXCR4 = C-X-C-kemokiini-reseptori tyyppi 4, SDF-1 = kemokiini CXCL12 (stromal cell-derived factor-1), VCAM-1 = verisuonisolujen adheesiomolekyyli 1 (vascular cell adhesion molecule 1), VLA-4 = hyvin myöhäinen antigeeni tyyppi 4 (very late antigen 4)

on selektiivinen kemokiinireseptori CXCR4:n antagonismi, joka estää CXCR4-molekyylin ja CXCL12-molekyylin (SDF-1) yhteisvaikutuksen. Tämä johtaa CD34-positiivisten solujen nopeaan irtoamiseen luuytimestä verenkiertoon (**KUVA**).

Pleriksafori annetaan ruiskeena ihon alle G-CSF-hoitoon liitettynä. Valmisteyhteenvedon mukainen annos on 0,24 mg/kg 5–11 tuntia ennen siirteen keräyksen (afereesin) aloitusta, joskin kliinisessä työssä käytetään usein 24 mg:n vakioannosta aikuisilla. Toisen vaiheen tutkimuksessa lyhytvaikutteinen G-CSF (filgrastiimi) ja siihen liitetty pleriksafori oli

selvästi tehokkaampi non-Hodgkin-lymfoomaa ja multipplelia myeloomaa sairastavien potilaiden CD34-positiivisten solujen mobilisoinnissa kuin filgrastiimi yksin (3). Pleriksafori on hyvin siedetty, mutta vatsavaivoja, ilmavaivoja, pahoinvointia ja pistopaikan reaktioita voi ilmetä.

Myöhemmät kliiniset tutkimukset

Pleriksaforin teho kasvutekijään yhdistettynä on osoitettu niiden potilaiden hoidossa, joilla kantasolujen aiempi mobilisaatio on epäonnistunut tai jotka ovat aiemmin saaneet multippleliin myeloomaan lenalidomidihoidoa taikka autologisen kantasolusiirron (4–6). Käytännössä kaikki pleriksaforitutkimukset on viime vuosiin saakka tehty yhdistettynä lyhytvaikutteiseen kasvutekijään, filgrastiimiin.

Kun aiempi mobilisaatioyritys on epäonnistunut, pleriksaforin ja G-CSF:n yhdistelmällä saadaan riittävä siirre kerättyä 60–70 %:lta potilaista (4,7). Pleriksaforin ja G-CSF-hoidon yhdistelmä oli G-CSF-mobilisaatiota tehokkaampi kolmannen vaiheen lumekontrolloiduissa tutkimuksissa sekä multipplelia myeloomaa että non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavilla potilailla (**TAULUKKO 1**) (8,9). Nämä tutkimukset johtivat lääkkeen rekisteröintiin Yhdysvalloissa vuonna 2008 ja seuraavana vuonna Euroopassa.

Siirteen huonon mobilisaation ennustetekijät

TAULUKOSSA 2 esitetään autologiseen kantasolusiirtoon suunniteltujen potilaiden kantasolujen

TAULUKKO 1. Kolmannen vaiheen lumekontrolloidut tutkimukset, jotka johtivat pleriksaforin viranomaisyhdyntään (8,9).

Multipplelia myeloomaa sairastavat potilaat (8)	> 6 x 10 ⁶ /kg CD34-positiivisia soluja 1–2 keräyksellä (ensisijainen päätetapahtuma)	Kantasolusiirto tehty	Infusioitu CD-34-positiivisten solujen määrä (x 10 ⁶ /kg)	Vuoden elossaolo-osuus
G-CSF + PLER, n = 148	72 %	96 %	5,37	95 %
G-CSF + lume, n = 154	34 %	88 %	3,98	96 %
Non-Hodgkin-lymfoomapotilaat (9)	> 5 x 10 ⁶ /kg CD34-positiivisia soluja < 4 keräyksellä (ensisijainen päätetapahtuma)	Kantasolusiirto tehty	Infusioitu CD-34-positiivisten solujen määrä (x 10 ⁶ /kg)	Vuoden elossaolo-osuus
G-CSF + PLER, n = 150	59 %	90 %	5,41	88 %
G-CSF + lume, n = 148	20 %	55 %	3,85	87 %

G-CSF = granulosityttilinjaa stimuloiva kasvutekijä (filgrastiimi); PLER = pleriksafori

huonon mobilisoitumisen riskitekijöitä. Aiempi epäonnistuminen mobilisaatio- ja keräysyrityksessä on vahva huonon mobilisaatiokyvyn merkki riippumatta käytetystä mobilisaatiomenetelmästä. Varsinkin ennen mobilisaatiota annettu kantasoluja vioittava hoito, esimerkiksi melfalaani, karmustiini ja fludarabiini, saattaa aiheuttaa merkittäviä mobilisaation ongelmia.

Uudemmissa lääkkeistä myelooman hoitoon käytettävän immuunijärjestelmää muokkaavan lenalidomidin pitkäaikainen käyttö voi huonontaa merkittävästi mobilisaatiota erityisesti käytettäessä kasvutekijämobilisaatiota. Syklofosfamidin ja kasvutekijän yhdistelmällä saadaan yleensä hyvin kerätyksi riittävä siirre yhtä intensiivihoidon varten, mikäli lenalidomidialtistus on ollut lyhyt, esimerkiksi 3–4 sykliä (10,11). Laaja-alainen sädehoito on tunnettu huonon mobilisaation riskitekijä, samoin kasvainsolujen leviäminen luuytimeen lymfoomien yhteydessä. Yleisesti ottaen myeloomapotilaiden kantasolujen mobilisaatio on helpompaa, heiltä kerätyt siirteet suurempia ja heidän pleriksaforin tarpeensa vähäisempää kuin lymfoomapotilaiden (12).

Mobilisaation ongelmat tulevat usein ainakin osittain yllätyksenä, mikä selittyy todennäköisesti niin eroilla aiempaan hoitoon liittyvien lääkkeiden farmakokinetiikassa ja -dynamiikassa kuin itse mobilisaatioakselillakin.

Omat kokemuksemme ja tutkimushavaintomme pleriksaforista

Kuopion yliopistollisessa sairaalassa pleriksaforia alettiin käyttää vuonna 2009 hematologisten aikuispotilaiden hoidossa. Ensimmäisillä potilailla pleriksafori liitettiin solunsalpaaja- ja G-CSF-hoidon yhdistelmään, jos aiempi mobilisaatio- ja keräysyritys oli epäonnistunut. Tuossa vaiheessa annoimme erityisesti non-Hodgkin-lymfoomapotilaille, mutta myös myeloomapotilaille, ensisijaisesti pitkävaikutteisista G-CSF-valmistetta, pegfilgrastiimia solunsalpaajahoidon jälkeen.

Varsin pian pleriksaforia alettiin antaa enakoivasti potilaille, joiden CD34-positiiviset solut mobilisoituivat huonosti solunsalpaaja- ja G-CSF-hoidon yhdistelmällä (13–15). Val-

TAULUKKO 2. Kantasolujen huonon mobilisoitumisen riskitekijöitä autologiseen kantasolusiirtoon suunnitelluilla potilailla.

Aiempi mobilisaation epäonnistuminen
Kasvainsolujen runsas määrä luuytimessä
Suurempi aiempien hoitolinjojen tai solunsalpaajasyklien määrä
Aiempi kantasolutoksisten lääkkeiden käyttö (melfalaani, karmustiini, dakarbatsiini, fludarabiini)
Pitkä lenalidomidihoido
Aiempi sädehoito luuydinalueille
Pienentynyt trombosyyttimäärä ennen mobilisaatiota
Potilaan iäkkyyys (G-CSF-mobilisaatio)

taosa potilaista oli lymfoomapotilaita. Kun pleriksafori liitettiin tarvittaessa solunsalpaajahoidon ja pegfilgrastiimiin, pääsi 94 % non-Hodgkin-lymfoomapotilaista kantasolusiirtoon (16). Osuus oli selvästi suurempi kuin ennen pleriksaforiaikaa, jolloin non-Hodgkin-lymfoomapotilaista 19 %:lta ei saatu kerättyä siirteen vähimmäismäärää ($> 2 \times 10^6$ /kg CD34-positiivisia soluja) (17).

Käytännössä kaikki aiemmat pleriksaforitutkimukset on tehty filgrastiimilääkityksellä. Ensimmäinen tutkimus pegfilgrastiimin ja pleriksaforin yhdistelmästä on julkaistu äskettäin (18). Olemme viime vuosina antaneet pleriksaforia myös toisen pitkävaikutteisen G-CSF:n lipegfilgrastiimin kanssa lymfoomapotilaille solunsalpaajahoidon jälkeen (19).

Teimme aikanaan mobilisaatiokinetiikkaan perustuvan algoritmin pleriksaforin käyttöä varten (20). Sen mukaan kemoterapian jälkeen G-CSF-hoitoa saaneille (kemomobilisaatio) kannattaa harkita pleriksaforihoitoa silloin, kun veren leukosyyttimäärä on suurentunut ($> 5-10 \times 10^9$ /l) ja samanaikaisesti veressä on vain vähän CD34-positiivisia soluja (B-CD34⁺-arvo $< 10 \times 10^6$ /l) (TAULUKKO 3). Käytettäessä pelkästään kasvutekijää CD34-positiivisten solujen mobilisaatioon kannattaa pleriksaforin ennakoivaa käyttöä harkita, jos neljän päivän G-CSF-mobilisaatiohoidon jälkeen B-CD34⁺-arvo on alle $10-15 \times 10^6$ /l (21). Sekä kemomobilisaatiossa että G-CSF-mobilisaatiossa pleriksaforin käyttöä kannattaa harkita, jos ensimmäisen keräyksen saalis (LA-CD34⁺) on pieni ($< 1 \times 10^6$ /kg).

TAULUKKO 3. Pleriksaforin käyttö suunniteltaessa kantasolusiirtoa potilaalle, jonka mobilisaatio on huono.

Mobilisaationa kemoterapia ja kasvutekijä

Jos veren B-CD34⁺-arvo < 10 x 10⁶/l ja veren leukosyyttimäärä suurenee yli arvon 5 x 10⁹/l

Jos ensimmäisen keräyksen saalis on huono (LA-CD34⁺-arvo < 1 x 10⁶/kg/l) – keräystavoitteen mukaan

Kasvutekijämobilisaatio

Jos B-CD34⁺-arvo < 10 x 10⁶/l neljän päivän filgrastiimihoidon jälkeen

Jos ensimmäisen afereesin saalis on niukka (LA-CD34⁺-arvo < 1 x 10⁶/kg) – keräystavoitteen mukaan

B-CD34⁺-arvo 10–20 x 10⁶/l on harmaata aluetta. Tällöin voidaan odottaa seuraavaan päivään tai harkita pleriksaforin antamista erityisesti, jos CD34⁺-positiivisten solujen keräystavoite on suuri (esim. > 4 x 10⁶/kg).

B-CD34⁺ = veren CD34⁺-positiivisten solujen määrä;
LA-CD34⁺ = kerätyn siirteen CD34⁺-positiivisten solujen määrä

Käyttöraajat riippuvat toki osittain siitä, mikä on CD34⁺-positiivisten solujen keräystavoite. Esimerkiksi multippelia myeloomaa sairastavien osalta voidaan tähdätä siirteeseen, joka riittäisi kahden (> 6 x 10⁶/kg) tai jopa kolmen intensiivihoidon tukemiseen (> 8–10 x 10⁶/kg). Tällöin pleriksaforin käytön B-CD34⁺-solumääräraja voi hyvin olla < 20 x 10⁶/l. Potilaiden, joilla kantasolujen mobilisaatio on huono, pleriksaforilääkityksellä vähennetään keräysten määrää, ja osa potilaista, joilta riittävä siirre jäisi muutoin keräämättä, pääsee etenemään intensiivihoidon.

Kaikilta autologiseen siirtoon suunnitelluilta potilailta ei saada kerättyä siirteen vähimmäismäärää pleriksaforin avulla, mutta heidän osuutensa on ollut varsin pieni, alle 5 %. Potilaiden, joiden B-CD34⁺-arvo on suunniteltuna kantasolukeräysten aloitushetkenä alle 5 x 10⁶/l, osalta riittävän kantasolusiirteen saamisen epäonnistumisen vaara on suurin (21). Pleriksaforin käytölle ei ole määritelty B-CD34⁺-arvon alarajaa. Kliinisen kokemuksemme mukaan pleriksaforia joudutaan kuitenkin antamaan useita annoksia, jos B-CD34⁺-arvot ovat pieniä, erityisesti jos arvo on alle 5 x 10⁶/l. Siitä huolimatta kokonaiskeräyssalis voi jäädä pieneksi tai jopa riittämättömäksi.

Pleriksaforiruiske on annettu potilaille illalla kello 21–22, ja keräys on pyritty käynnistämään

kahdeksalta seuraavana aamuna. On myös mahdollista antaa pleriksaforiruiske aamulla ja aloittaa keräys samana iltapäivänä (22). Tällainen käytäntö voisi sopia tilanteisiin, joissa vasta aamulla saadaan tietää edellisen päivän pieni keräyssalis tai mobilisaatio ei muutoin tehostukaan odotetusti.

Pleriksaforiruiskeen jälkeen veren CD34⁺-positiivisten solujen määrä lisääntyy seuraavaan aamuun mennessä 3–4-kertaiseksi, mutta yksittäisen potilaan kohdalla muutos voi olla selvästi vähäisempi tai huomattavasti suurempi (16,23). Myös lymfosyyttien, monosyyttien ja eosinofiilien määrä on seuraavana aamuna selvästi suurempi kuin ennen pleriksaforiannosta (23). Tämä johtuu osin pleriksaforin vaikutuksista sinänsä, mutta myös dynaamisesta mobilisaatioprosessista, joka on luonteeltaan etenevä, kun hematopoiesi palautuu annetun solunsalpaajahoidon jälkeen.

Pleriksaforia saaneilla non-Hodgkin-lymfoomaa ja multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla on siirteessään enemmän T-lymfosyyttejä ja luonnollisia tappajasoluja (NK-soluja) kuin niiden potilaiden siirteissä, jotka eivät ole saaneet pleriksaforia (24,25). Sen sijaan pleriksaforia saaneiden potilaiden CD34⁺-positiivisten solujen määrä on ollut samansuuruisen tai jopa hieman pienempi kuin verrokkien – todennäköisesti siksi, että heillä mobilisaatio on ylipäättäänkin ollut huonompi.

Pleriksaforia saaneiden hematologinen ja immunologinen toipuminen

Kolmannen vaiheen tutkimuksissa kasvutekijän ja pleriksaforin yhdistelmää mobilisaatiohoitona saaneiden non-Hodgkin-lymfoomaa ja multippelia myeloomaa sairastavien potilaiden hematologinen toipuminen oli samanlaista kuin pelkästään kasvutekijää saaneiden (8,9). GOA-tutkimuksessa (Graft and Outcome in Autologous transplantation) havaitsimme, että huonon mobilisaation vuoksi pleriksaforia saaneiden non-Hodgkin-lymfoomapotilaiden trombosyyttimäärän palautuminen (> 20 x 10⁹/l) oli hieman hitaampaa verrattuna potilaisiin, jotka eivät olleet saaneet pleriksaforia (24). Multip-

pelia myeloomaa sairastavien potilaiden, jotka olivat saaneet pleriksaforia, neutrofilimäärien palautuminen arvoa $0,5 \times 10^9/1$ suuremmaksi oli hitaampaa kuin verrokkien (25).

Myös kantasolusiirron jälkeisessä immunologisessa toipumisessa on havaittu eroja. Pleriksaforia saaneiden non-Hodgkin-lymfoomapotilaiden luonnollisten tappajasolujen määrä oli kuukauden kuluttua siirrosta suurempi kuin verrokkien (24). Pleriksaforia saaneiden multipplia myeloomaa sairastavien potilaiden CD3- ja CD4-positiivisten lymfosyyttien määrä veressä oli suurempi kuukauden ja kolmen kuukauden kuluttua kantasolusiirrosta (25).

Pleriksaforia mobilisaatiohoitona saaneiden potilaiden ennuste

Teoreettisesti on mahdollista, että pleriksafori voisi mobilisoida verenkiertoon kasvainsoluja. Lisäksi on mahdollista, että pleriksaforin avulla kerätyn siirteen ominaisuudet saattavat olla muutoinkin erilaiset kuin ilman pleriksaforia kerätyn. Kolmannen vaiheen tutkimusten pitkäaikaisseurannassa ei kuitenkaan havaittu eroja multipplia myeloomaa tai non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavien potilaiden viiden vuoden elossaolo-osuudessa sen mukaan, olivatko he saaneet pleriksaforia vaiko eivät (26).

Omassa OYS- ja KYS-piirien non-Hodgkin-lymfoomapotilaiden, joiden kantasolujen mobilisaatio oli huono, takautuvassa tutkimuksessa ei todettu eroa pleriksaforia saaneiden ja verrokkien välillä (27). EBMT:n lymfoomatyöryhmän CALM-tutkimuksessa pleriksaforia saaneiden potilaiden ennuste oli olennaisesti samanlainen kuin muutoin mobilisoitujen potilaiden (28). Samansuuntainen tulos saatiin äskettäin julkaistussa EBMT:n CALM-tutkimuksessa myeloomapotilaidenkin osalta (29).

GOA-tutkimuksessa pleriksaforia mobilisaatiohoitona saaneiden multipplia myeloomaa sairastavien potilaiden ennuste oli suunnilleen sama kuin muutoin kantasolujen mobilisoimiseksi hoidettujen (25). Samanlainen havainto on tehty non-Hodgkin-lymfoomapotilaidenkin osalta (Antti Turunen ym., julkaisematon havainto).

Ydinasiat

- ▶ Osalla autologiseen kantasolusiirtoon suunnitelluista potilaista siirre mobilisoi-tuu huonosti.
- ▶ Pleriksaforia on annettu Euroopassa noin kymmenen vuoden ajan potilaille, joilla siirteen kerääminen on muutoin vaikeaa.
- ▶ Pleriksafori tehostaa CD34-positiivisten solujen mobilisaatiota luuytimestä vereen ja lisää myös lymfosyyttien määrää kerätyssä siirteessä.
- ▶ Pleriksaforia saaneiden ennuste ei näytä eroavan muiden kantasolusiirtopotilaiden ennusteesta.

Pohdinta

Pleriksafori on osoittautunut tehokkaaksi kantasolujen mobilisaatioissa. Lääkkeen avulla valtaosalle autologiseen siirtoon suunnitelluista potilaista saadaan kerättyä riittävä siirre silloinkin, kun CD34-positiivisten solujen mobilisoituminen on keräystavoitteen kannalta huonoa tai riittämätöntä. Tämä on kliinisessä työssä erityisen tärkeää, sillä autologiseen kantasolusiirtoon eteneminen ei ole mahdollista ilman riittävä siirrettä, mikä saattaa huonontaa merkittävästi potilaan ennustetta. Pleriksaforin avulla on yleensä mahdollista myös välttää uusintamobilisaatio.

CD34-positiivisten solujen mobilisaation lisäksi pleriksaforilla on muita vaikutuksia kantasoluihin ja kantasolusiirteen solukoostumukseen. Näiden kliininen merkitys on vielä osin epäselvä, ja jatkotutkimuksia tarvitaan. Mikäli pystytään osoittamaan, että myös muulla kuin CD34-positiivisten solujen määrällä on ennusteellista merkitystä kantasolusiirron jälkeen, tavoitteena on oppia optimoimaan kantasolujen mobilisaatio- ja keräysprosessia potilaskohtaisesti. Nykyisin keräysten aloitusta ja lopetusta ohjaa käytännössä ainoastaan CD34-positiivisten solujen määrä veressä ja keräyssaaliissa. Mikäli muiden solupopulaatioiden, kuten eräiden lymfosyyttialaluokkien, riittävä määrä siirteessä

halutaan varmistaa, näiden määrää pitäisi mitata verestä ja keräyssäaliista jo kantasolukeräyksen aikana.

Pleriksafori on hyvin siedetty, ja sen vakavat haittavaikutukset ovat erittäin harvinaisia, joten lääkkeen kliinistä käyttöä on toistaiseksi eniten rajoittanut sen hinta. Duodecimin lääketietokannan mukainen kerta-annoksen (24 mg) hinta on noin 7 500 euroa, ja osa potilaista tarvitsee useampia annoksia ennen kuin riittävä siirre on saatu kerättyä. Pleriksaforin käytön kustannustehokkuutta on tutkittu, mutta valtaosa tutkimuksista pohjautuu takautuviin aineistoihin. Kustannussäästö pleriksaforin avulla on mahdollista vain, mikäli sitä käyttämällä voidaan vähentää keräysten määrää tai uusintamobilisaation tarvetta.

Suosittelavimpänä ja kustannustehokkaimpana pidetään lääkkeen ennakoivaa (pre-emptiivistä) käyttöä, jolloin pleriksaforia annetaan vain tilanteen niin vaatiessa erillisen algoritmin mukaisesti (**TAULUKKO 2**). Pleriksaforin rutiinimainen antaminen kaikille potilaille lisää kustannuksia, ja sitä pidetään perusteltuna vain, mikäli tavoitteena on saada keräytyksi mahdollisimman paljon CD34-positiivisia soluja (29).

Nuoremmilta myeloomapotilailta kerätään kantasolut nykyään kahta tai jopa kolmea siirtoa varten, mutta käytännöt siirtokeskusten välillä vaihtelevat. Useampaan kantasolusiirtoon tähdättäessä kokonaiskeräystavoite on suurempi, ja mobilisaation tulee olla mahdollisimman tehokasta pitkittyneiden kantasolukeräysten ja uusintamobilisaation välttämiseksi. Myeloomapotilailla kemomobilisaatio (yleensä syklofosfamidilla) on todettu valkosolukasvutekijä-mobilisaatiota tehokkaammaksi, joten sitä käyttämällä on mahdollista päästä suurempaan

kokonaiskeräyssäaliiseen (33). Kantasolumobilisaation tehostamista pleriksaforin tapaan muillakin lääkeaineilla tutkitaan myös aktiivisesti (34).

Olemme aiemmin tutkineet autologiseen kantasolusiirtoon liittyviä kustannuksia ja eri mobilisaatiomenetelmien vaikutusta niihin (19,30). Suomen Myeloomaryhmän satunnaisesti tutkimuksessa multipplelia myeloomaa sairastavilla potilailla kasvutekijä-mobilisaatio osoittautui syklofosfamidin ja kasvutekijän yhdistelmä-lääkitystä edullisemmaksi, eikä pleriksaforin käyttötarpeessa ollut eroa (30,31). Satunnaistamattomassa etenevässä GOA-tutkimuksessa non-Hodgkin-lymfoomapotilaiden lipegfilgrastiimilääkitys kemoterapian jälkeen oli kustannustehokkaampaa kuin filgrastiimiai-pai pegfilgrastiimilääkitys (19).

Lopuksi

Pyrittäessä autologiseen kantasolusiirtoon pleriksafori on hyödyllinen lisä. Mobilisaation epäonnistumisen riski on pienempi kuin aiemmin. Lisätutkimuksia tarvitaan siitä, miten pleriksafori vaikuttaa siirteen ominaisuuksiin. Myös käyttöalgoritmeista ja kustannustehokkuudesta erilaisissa kliinisissä tilanteissa tarvittaisiin lisätutkimuksia. Mikäli suuria siirteen CD34-positiivisten solujen määriä tai suurta lymfossyttimäärää tavoitellaan, kasvutekijän ja pleriksaforin yhdistelmä näyttäisi optimaaliselta. Toisaalta ainakin non-Hodgkin-lymfoomapotilaiden hoidossa kaikkien kolmen mobilisaatiomenetelmän (solunsalpaaja, G-CSF ja pleriksafori) yhdistelmä antaa todennäköisesti suurimman CD34-positiivisten solujen keräyssäaliin (32). ■

SUMMARY

Plerixafor in the mobilization of blood grafts for autologous transplantation

High-dose therapy supported by autologous transplantation is a standard treatment for patients with multiple myeloma and for selected lymphoma patients. Inadequate mobilization is a common cause of omitting the autologous transplantation procedure. For the past decade, plerixafor has been successfully used to augment poor mobilization without any evidence of effects on the post-transplant outcome. The use of plerixafor affects the blood graft composition as well as post-transplant hematological and immune recovery. Whether these findings possess clinical significance and help to identify the optimal compositions of autologous blood grafts, remains to be clarified. The key for targeted and cost-effective use of plerixafor is the early recognition of poor mobilizers by using verified algorithms.

KIRJALLISUUTTA

1. Passweg JR, Baldomero H, Basak GW, ym. The EBMT activity survey report 2017: a focus on allogeneic HCT for non-malignant indications and on the use of non-HCT cell therapies. *Bone Marrow Transplant* 2019;54:1575–85.
2. Jantunen E, Kvalheim G. Mobilization strategies in hard-to-mobilize patients with lymphoid malignancies. *Eur J Haematol* 2010;85:463–71.
3. Flomenberg N, Devine S, DiPersio JF, ym. The use of AMD3100 plus G-CSF for autologous hematopoietic progenitor cell is superior to G-CSF alone. *Blood* 2005;106:1867–74.
4. Calandra G, Mc Carty J, McGuirk J, ym. AMD3100 plus G-CSF can successfully mobilize CD34+ cells from non-Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease and multiple myeloma patients previously failing mobilization with chemotherapy and/or cytokine treatment: compassionate use data. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:331–8.
5. Micallef I, Ho A, Klein L, ym. Plerixafor (Mozobil) for stem cell mobilization in patients with multiple myeloma previously treated with lenalidomide. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:350–5.
6. Basak GW, Jaksic O, Koristek Z, ym. Hematopoietic stem cell mobilization with plerixafor and G-CSF in patients with multiple myeloma transplanted with autologous stem cells. *Eur J Haematol* 2011;86:488–95.
7. Pusic I, Jiang S, Landua S, ym. Impact of mobilization and remobilization strategies on achieving sufficient stem cell yield for autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:1045–56.
8. DiPersio JF, Stadtmayer EA, Nademanee A, ym. Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic cells for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Blood* 2009;113:5720–6.
9. DiPersio JF, Micallef IN, Stiff PJ, ym. Phase III prospective randomized double-blind placebo-controlled trial of plerixafor plus granulocyte colony-stimulating factor for autologous stem-cell mobilization and transplantation for patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27:4767–73.
10. Popat U, Saliba R, Thandi R, ym. Impairment of filgrastim-induced stem cell mobilization after prior lenalidomide in patients with multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;22:1017–23.
11. Partanen A, Valtola J, Silvennoinen R, ym. Impact of lenalidomide-based induction therapy in the mobilization of CD34+ cells, blood graft cellular composition and post-transplant recovery in myeloma patients: a prospective multicenter study. *Transfusion* 2017;57:2366–72.
12. Turunen A, Partanen A, Valtola J, ym. Comparison of CD34+ cell mobilization, blood graft cellular composition and post-transplant recovery in myeloma patients compared to non-Hodgkin lymphoma patients: a prospective multicenter study. *Transfusion* 2020 [painossa].
13. Jantunen E, Kuitinen T, Mahlamäki E, ym. Efficacy of pre-emptively used plerixafor in patients mobilizing poorly after chemotherapy: a single centre experience. *Eur J Haematol* 2011;86:299–304.
14. Jantunen E. Novel strategies for blood stem cell mobilization: special focus on plerixafor. *Exp Opin Biol Ther* 2011;11:1241–8.
15. Jantunen E, Lemoli R. Pre-emptive use of plerixafor in difficult-to-mobilize patients: an emerging concept. *Transfusion* 2012;85:906–14.
16. Partanen A, Valtola J, Ropponen A, ym. Pre-emptive plerixafor injection added to pegfilgrastim and chemotherapy in non-Hodgkin lymphoma patients mobilizing poorly. *Ann Hematol* 2017;96:1897–906.
17. Kuitinen T, Nousiainen T, Halonen P, ym. Prediction of mobilisation failure in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:907–12.
18. Herbert K, Demosthenous L, Wiesner G, ym. Plerixafor plus pegfilgrastim is a safe, effective mobilization for poor or adequate mobilizers of hematopoietic stem and progenitor cells: a phase I clinical trial. *Bone Marrow Transplant* 2014;49:1056–62.
19. Partanen A, Valtola J, Ropponen A, ym. Comparison of filgrastim, pegfilgrastim, and lipegfilgrastim added to chemotherapy for mobilization of CD34+ cells in non-Hodgkin lymphoma patients. *Transfusion* 2019;59:325–34.
20. Jantunen E, Varmavuo V, Juutilainen A, ym. Kinetics of blood CD34+ cells after chemotherapy plus G-CSF in poor mobilizers: implications for pre-emptive plerixafor use. *Ann Hematol* 2012;91:1073–9.
21. Douglas K, Gilleece M, Hayden P, ym. UK consensus statement on the use of plerixafor to facilitate autologous peripheral blood stem cell collection to support high-dose chemoradiotherapy for patients with malignancy. *J Clin Apher* 2018;33:46–59.
22. Jantunen E, Partanen A, Valtola J, ym. Pre-emptive plerixafor injection in lymphoma patients mobilized with chemotherapy plus pegfilgrastim followed by apheresis on the same day. *J Clin Apher* 2017;32:594–6.
23. Varmavuo V, Mäntymaa P, Kuitinen T, ym. Pre-emptive plerixafor injection increases blood neutrophil, lymphocyte and monocyte counts in addition to CD34+ cell counts in patients with non-Hodgkin lymphoma mobilizing poorly with chemotherapy plus G-CSF: potential implications for apheresis and graft composition. *Transfus Apher Sci* 2012;46:257–62.
24. Valtola J, Varmavuo V, Ropponen A, ym. Blood graft cellular composition and post-transplant recovery in non-Hodgkin's lymphoma patients mobilized with or without plerixafor: a prospective comparison. *Transfusion* 2015;55:2358–68.
25. Valtola J, Silvennoinen R, Ropponen A, ym. Blood graft composition and post-transplant recovery in myeloma patients mobilized with plerixafor: a prospective multicenter study. *Leuk Lymphoma* 2019;60:453–61.
26. Micallef I, Stiff P, Nademanee AP, ym. Plerixafor plus granulocyte colony-stimulating factor for patients with non-Hodgkin lymphoma and multiple myeloma. long-term follow-up report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:1187–95.
27. Varmavuo V, Rimpiläinen J, Kuitunen H, ym. Engraftment and outcome after autologous stem cell transplantation in plerixafor-mobilized non-Hodgkin's lymphoma patients. *Transfusion* 2014;54:1243–50.
28. Sureda A, Chabannon C, Masszi T, ym. Analysis of data collected in the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Registry on a cohort of lymphoma patients receiving plerixafor. *Bone Marrow Transplant* 2020;55:613–22.
29. Morris C, Chabannon C, Masszi T, ym. Results from a multicenter, non-interventional registry study for multiple myeloma patients who received stem cell mobilization regimens with or without plerixafor. *Bone Marrow Transplant* 2020;55:356–66.
30. Wallis W, Qazilbash M. Peripheral blood stem cell mobilization in multiple myeloma: Growth factors or chemotherapy? *World J Transplant* 2017;7:250–59.
31. Domingues M, Nilsson S, Cao B. New agents in HSC mobilization. *Int J Hematol* 2017;105:141–52.
32. Varmavuo V, Silvennoinen R, Anttila P, ym. Cost analysis of a randomized stem cell mobilization study in multiple myeloma. *Ann Hematol* 2016;95:1653–9.
33. Silvennoinen R, Anttila P, Säily M, ym. A randomized phase II study of stem cell mobilization with cyclophosphamide + G-CSF or G-CSF alone after lenalidomide-based induction in myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:372–6.
34. Jantunen E, Fruehauf S. Importance of blood graft characteristics after auto-SCT: implications for optimizing mobilization regimens. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:627–35.

* * *

Kiitämme tutkija Antti Roposta, joka on tehnyt kaikki siirreanalyysit GOA-tutkimuksessa. Sanofi on tukenut GOA-tutkimusta, samoin Pohjois-Savon sairaanhoitopiiri EVO- ja VTR-rahoituksella. Kiitämme myös kaikkia GOA-tutkimuksessa mukana olleita kollegoita ja tutkimushoitajia KYS:ssa, OYS:ssa, TAYS:ssa ja TYKS:ssa. Lisäksi kiitämme KYS:n sisätautien osasto 3:n henkilökuntaa tutkimusmyönteisyydestä.

ESA JANTUNEN, professori, sisätautien ja kliinisen hematologian erikoislääkäri
Itä-Suomen yliopisto, kliinisen lääketieteen yksikkö ja Siun sote

JAAKKO VALTOLA, LT, sisätautien ja kliinisen hematologian erikoislääkäri
KYS:n medisiininen keskus
Suomen Terveystalo, Kuopio
Savonlinnan keskussairaala

ANU PARTANEN, LT, apulaisylilääkäri, sisätautien ja kliinisen hematologian erikoislääkäri
KYS:n medisiininen keskus

ANTTI TURUNEN, LL, kliininen opettaja
Itä-Suomen yliopisto, kliinisen lääketieteen yksikkö, sisätautioppi

TARU KUITTINEN, dosentti, ylilääkäri, palvelulinjajohtaja, sisätautien ja kliinisen hematologian erikoislääkäri
KYS:n medisiininen keskus

RAIJA SILVENNOINEN, LT, sisätautien ja kliinisen hematologian erikoislääkäri
HUS Syöpäkeskus, hematologian linja

MARJA PYÖRÄLÄ, LT, apulaisylilääkäri, sisätautien ja kliinisen hematologian erikoislääkäri
KYS:n medisiininen keskus

PENTTI MÄNTYMAA, dosentti, osastonylilääkäri, kliinisen kemian ja hematologisten laboratoriotutkimusten erikoislääkäri
Itä-Suomen laboratoriotuloskeskus

JUKKA PELKONEN, professori, kliinisen mikrobiologian erikoislääkäri
Itä-Suomen yliopisto, kliinisen lääketieteen yksikkö, kliininen mikrobiologia

VILLE VARMAVUO, LT, koulutusylilääkäri, sisätautien ja kliinisen hematologian erikoislääkäri
Kymenlaakson sairaanhoito- ja sosiaalipalvelujen kuntayhtymä (Kymsote), sisätaudit, Kotka

VASTUUTOIMITTAJA

Maija Tarkkanen

SIDONNAISUUDET

Esa Jantunen: Apuraha (Sanofi), luento-/asiantuntijapalkkio (TEVA, Amgen, Celgene), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Celgene, Sanofi, Amgen, Gilead), luottamustoimet (Itä-Suomen bio-pankki, tieteellinen ohjausryhmä (Itä-Suomen yliopiston edustaja) KYS-piiriin ERVA-toimikunta (Siunsojen edustaja))

Jaakko Valtola: Luento-/asiantuntijapalkkio (Amgen, Sanofi, Janssen-Cilag), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Amgen, Sanofi/Genzyme, Pfizer, Abbvie), muut sidonnaisuudet (Suomen Terveystalo)

Anu Partanen: Luento-/asiantuntijapalkkio (Advisory board: Abbvie, Honoraria: Behring), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Celgene, Janssen, Novartis, Pfizer, Roche Sanofi)

Antti Turunen: Luento-/asiantuntijapalkkio (Abbvie), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Teva, Celgene, Bayer, Takeda, Roche, Amgen)

Taru Kuittinen: Luento-/asiantuntijapalkkio (Bayer, BMS, MSD, Sanofi-Genzyme, Sanquin, Pfizer), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Roche, Celgene, Sobi, Novo Nordisk, Janssen, Sanofi-Genzyme, Bayer, Amgen, Abbvie, MSD, Takeda, Boehringer Ingelheim, Leo-Pharma, Shire, Octapharma, Mundipharma, Sanquin), luottamustoimet (Pohjois-Savon sairaanhoitopiiriin eettinen toimikunta, jäsen; Suomen hematologiyhdistys, puheenjohtaja)

Raija Silvennoinen: Apuraha (tutkimusapuraha Suomen myelooma-ryhmä; Amgen, BMS, Celgene, Takeda), luento-/asiantuntijapalkkio (Amgen, BMS, Celgene, Sanofi, Takeda), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Celgene, Sanofi)

Marja Pyörälä: Luento-/asiantuntijapalkkio (Pfizer, Amgen, Novartis), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Pfizer, Amgen, Novartis), luottamustoimet (Lääkevaliokunnan jäsen, KYS Lääkeneuvottelukunnan jäsen, KYS Verihuoltoketjun yhteyshenkilöverkoston jäsen, SPR Verihuoltovarmuustyöryhmän jäsen, SPR), hankkeet (Leukemiatyöryhmän jäsen, SHY)

Pentti Mäntymaa: Ei sidonnaisuuksia

Jukka Pelkonen: Luottamustoimet (Pohjois-Savon sairaanhoitopiiri, hallituksen jäsen), muut sidonnaisuudet (Istekki Oy, hallituksen jäsen)

Ville Varmavuo: Apuraha (Sanofi), luento-/asiantuntijapalkkio (AbbVie, Amgen, Celgene, Roche, Sanofi), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (AbbVie, Amgen, Roche, Sanofi, Takeda)