

Rapid mobilization of functional donor hematopoietic cells without G-CSF using AMD3100, an antagonist of the CXCR4/SDF-1 interaction

Devine SM, Vij R, Rettig M et al., Blood 112, 2008, 990-998

Úvod:

K mobilizaci kmenových krvetvorných buněk z kostní dřeně do periferní krve za účelem jejich sběru pro alogenní transplantaci se dnes u zdravých dárců nejčastěji užívají granulocytární růstové faktory (G-CSF). Vyplavení je pravděpodobně zprostředkováno chemokinovým stromálním faktorem SDF-1/CXCL12 a jeho receptorem CXCR4. AMD3100 (Plerixafor) je reverzibilní inhibitor vazby SDF-1 na CXCR4. Autoři této studie zkoumali možnost jeho použití v mobilizaci kmenových buněk krvetvorby do periferní krve, jeho účinnost a bezpečnost u zdravých dárců.

Metodika:

Do studie bylo zařazeno celkem 25 párů pacientů s hematologickými malignitami indikovanými k alogenní příbuzenské transplantaci krvetvorných buněk a HLA identických zdravých sourozenců.

Dárcům byl podán AMD3100 subkutánně v dávce 240 µg/kg ráno, 4 hodiny před zahájením sběru kmenových buněk, který byl proveden velkoobjemovou leukaferézou na přístroji Cobe Spectra. Pokud nebylo separováno alespoň $2,0 \times 10^6$ CD34+ buněk/kg příjemce, celý proces se opakoval za 3 dny. Pokud ani pak nebyl sběr dostatečný, byla mobilizace považována za neúspěšnou. Rozmražený štěp byl pacientům podán v den 0 po přípravném režimu s cyklofosfamidem (60 mg/kg den -3 a -2) a TBI (5,5 Gy den -1). Jako profylaxe reakce štěpu proti hostiteli (GvHD) byl použit cyklosporin A (3 mg/kg/den od dne -2, cílová hladina 200-400 ng/ml, od dne +100 postupně vysazení). Všichni pacienti dostávali G-CSF v dávce 5 µg/kg od dne +1 a profylaxi aciklovirem.

Cílem studie byl termín přihojení neutrofilů a trombocytů v porovnání se štěpy po klasické mobilizaci pomocí G-CSF a další parametry potransplantačního průběhu.

Výsledky:

Sběr byl dostatečný již první den u 16 (64 %) dárců, po druhém sběru byl dokončen u dalších šesti. Jeden dárců nebyl vůbec separován pro opakované vazovagální synkopy při zavádění žilního přístupu, u dvou dárců nebyl štěp dostatečně výtěžný. Nežádoucí účinky podávání AMD3100 byly velmi mírné; nejčastěji malátnost, nevolnost, plynatost, průjem, pocení, bolest v místě vpichu a bolesti hlavy, které samovolně odezněly. Ve štěpu separovaném po mobilizaci pomocí AMD3100 bylo oproti G-CSF méně CD34+ ($p = 0,006$) a více CD3+ ($p = 0,006$) a CD4+ buněk ($p = 0,002$).

Štěp byl nakonec podán 20 pacientům, u všech došlo k jeho přihojení bez rozdílu v termínu oproti štěpům po G-CSF (medián přihojení neutrofilů den +10, trombocytů den +12). Výskyt GvHD také nebyl zvýšený; kumulativní incidence akutní GvHD stupně 2 až 4 byla 35 %, chronické po 1 roce pak 33 %. U příjemců nebyly pozorovány žádné neočekávané nežádoucí účinky.

Závěr:

První data ukazují, že mobilizace kmenových buněk krvetvorby pomocí AMD3100 je rychlejší, pohodlnější, bezpečnější a přitom srovnatelně účinná jako pomocí G-CSF.

Zpracoval: MUDr. František Folber, Interní hematologická klinika FN Brno