

Stamcellehøst efter behandling med plerixafor

Overlæge Per Boye Hansen & ledende bioanalytiker Eva Gaardsdal

KASUISTIK

Herlev Hospital,
Medicinsk Hæmatologisk
Afdeling L og Hæmatolo-
gisk Laboratorium

Korttidsstimulering med den hæmatopoietiske vækstfaktor granulocytolonistimulerende faktor (G-CSF) har i en årrække været anvendt hos patienter med hæmatologiske og onkologiske sygdomme før perifer stamcellehøst (leukaferese). Patienterne behandles i reglen med kemoterapi og herefter gives 5-6 dages behandling med G-CSF (filgrastim), hvorved antallet af hæmatopoietiske stamceller i blodbanen øges. I nogle tilfælde, hvor patienter har fået mange behandlinger med kemoterapi, er stamcellehøsten efter disse principper ikke muligt. I det følgende beskrives en patient, som dog ikke var intensivt behandlet, hvor kombinationen af en ny stamcellefaktor, plerixafor med filgrastim, var nødvendig for at høste et sufficient antal stamceller mhp. autolog stamcelletransplantation.

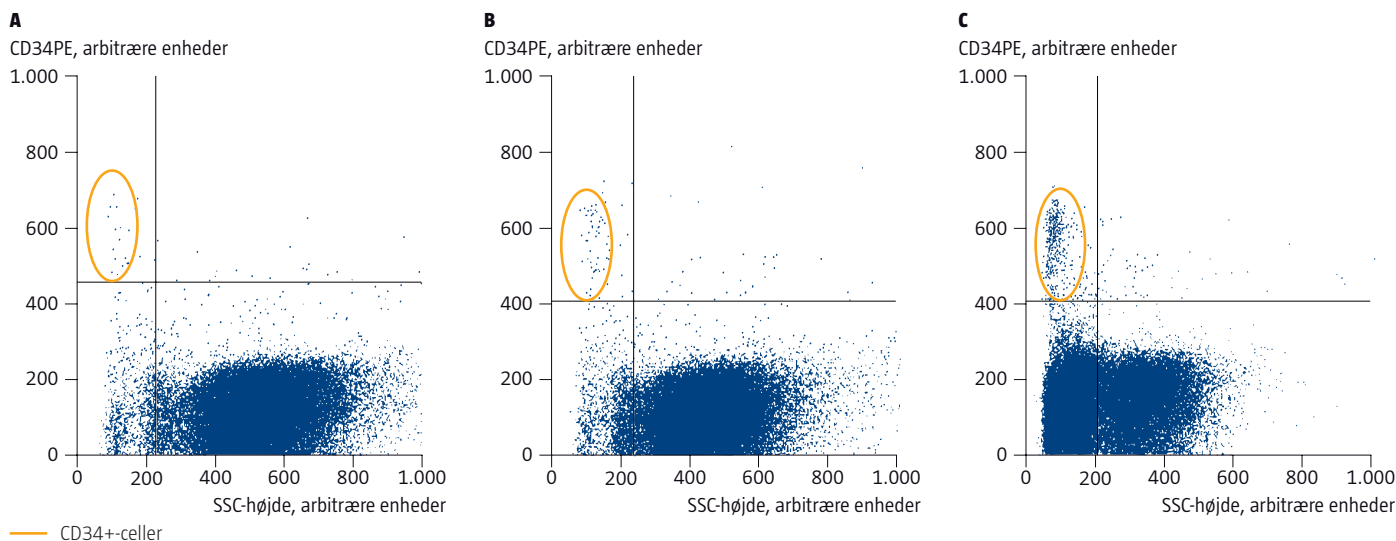
SYGHEHISTORIE

En 66-årig mand blev henvist med nydiagnosticeret malignt lymfom af typen *mantle*-celle-lymfom, der var lokaliseret retrobulbært på højre side. Inden behandlingen blev påbegyndt, viste en magnetisk resonans (MR)-skanning imidlertid også lymfomvæv bag

venstre øje. Pga. den hurtige progression og lymfomets velkendte aggressive naturhistorie, blev der ud over lokal strålebehandling tilbudt intensiv kemoterapi. Dette ønskede patienten imidlertid ikke, og han modtog derfor alene strålebehandling mod de involverede felter. Tolv måneder senere blev der konstateret relaps med vækst af lymfeknuder og spredning til knoglemarven. Der blev påbegyndt kemoterapi med cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin, prednisolon og rituximab (R-CHOP), hvor planen var stamcellehøst i behandlingsforløbet og afsluttende stamcelletransplantation. Efter fire serier R-CHOP var patienten i komplet remission, og der forsøgte stimulering med filgrastim efter femte behandling, uden at det lykkedes at mobilisere et tilstrækkeligt antal stamceller til blodbanen. To lignende forsøg blev gjort uden held efter sjette serie R-CHOP samt efter behandling med højdosiscyklofosamid (4 g/m²). Lægemiddelstyrelsen gav herefter tilladelse til at anvende stamcellefaktoren plerixafor mhp. stamcellemobilisering. Efter instruks fra lægemiddelfirmaet, blev der givet knoglemarvsstimulerende behandling med filgrastim (ti mikrogram/kg) daglig i fem dage, hvor firmaet an-

FIGUR 1

A. Flowcytometri viser de hæmatopoietiske stamceller (CD34+) i blodet efter første dosis plerixafor og granulocytolonistimulerende faktor (aftenen før og om morgenen). **B.** CD34+-celler i blodet efter anden dosis plerixafor og granulocytolonistimulerende faktor (kun om aftenen dagen før). **C.** Stamceller i leukafereseproduktet.



PE = fykoerytrin; CD = cluster of differentiation; SSC = sidescatter.

befalede, at sidste dosis filgrastim blev givet om morgenen ca. to timer før måling af stamceller i blodet. Plerixafor blev givet subkutan i en dosis på 240 mikrogram/kg ti timer før stamcellemålingen. Da det på denne behandling heller ikke var muligt at mobilisere stamceller (Figur 1A), blev tidspunktet for injektion af filgrastim ændret til kl. 22 om aftenen før stamcellemåling næste morgen. Dette medførte en markant øgning af stamceller i blodbanen dagen efter (Figur 1B), hvor det var muligt at leukafere patienten med et høstudbytte på 350×10^6 CD34+-celler, hvor CD34 er en markør på overfladen af stamcellerne. Leukafereseproduktet vises i Figur 1C, og efter patientens vægt ville 180×10^6 CD34+-celler have været sufficient til stamcelletransplantation. Eneste bivirkning til injektion af plerixafor var let lokal svie svarende til injektionsstedet. Ved transplantationen var der hurtigt anslag af stamcellerne med absolut neutrofil og trombocytal dag ti på henholdsvis $1,7 \times 10^9/l$ og $24 \times 10^9/l$.

DISKUSSION

Plerixafor er en ny stamcellefaktor, som selektivt er en direkte antagonist til en receptor benævnt CXCR4 på overfladen af de hæmatopoietiske stamceller. Denne receptor binder sig sædvanligvis til en ligand i knoglemarvens stroma, som er ansvarlig for *homing* og fastholdelse af stamcellerne her. En enkelt subkutan injektion på 240 mikrogram/kg af denne stamcellefaktor mobiliserer inden for få timer CD34+-celler til blodbanen, og effekten holder sig i 12-15 timer [1]. Plerixafor har vist lovende resultater og er med held anvendt hos patienter, hvor det ikke har været muligt at mobilisere stamceller med kemoterapi og G-CSF, samt i randomiserede fase III-studier, hvor plerixafor + G-CSF vs. placebo + G-CSF er givet til patienter med maligne lymfomer og myelomatose [2, 3]. I sidstnævnte undersøgelser blev der registreret signifikant hurtigere opsamling af stamceller i plerixaforarmen.

Hos vores patient var det ikke muligt at leukafere efter den første injektion med plerixafor. Det er vores overbevisning, at det skyldes forkert timing, idet filgrastim blev givet om morgenen, få timer før den planlagte stamcellehøst. Det er velkendt, at behandling med G-CSF inden for de første 30 minutter medfører et betydeligt fald i antallet af cirkulerende neutrofile granulocytter pga. en forbigående opregulering af adhærencereceptorer på celleoverfladen [4]. Dette medfører, at stamcellerne de næste 2-4 timer adhærer til karvæggen og derfor ikke er tilgængelige for aferese. Da injektionen med filgrastim efterfølgende blev givet ni timer før den planlagte stamcellehøst, steg antallet af CD34+-celler i cirkulationen betydeligt. Fremtidige undersøgelser må

afklare den optimale timing af plerixafor og G-CSF før planlagt leukaferese.

Plerixafor synes at være en særdeles lovende behandling, som nu også er anvendt til donorer, der blev høstet til allogen stamcelletransplantation [5]. Imidlertid koster en enkelt injektion ca. 60.000 kr, og det vil selvfølgelig begrænse anvendelsen.

KORRESPONDANCE: Per Boye Hansen, Medicinsk Hæmatologisk Afdeling I, Herlev Hospital, DK-2730 Herlev. E-mail: peboha01@heh.regionh.dk

ANTAGET: 26. februar 2009

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

1. Liles WC, Broxmeyer HE, Rodger E et al. Mobilization of hematopoietic progenitor cells in healthy volunteers by AMD3100, a CXCR4 antagonist. *Blood* 2003;102:2728-30.
2. DiPersio JF, Micallef I, Stiff PJ et al. A phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, comparative trial of AMD3100 (Plerixafor)+G-CSF vs. placebo+G-CSF in non-Hodgkin's lymphoma (NHL) patients for autologous hematopoietic stem cell (aHSC) transplantation [abstract]. *Blood* 2007;110:185a Abstract 601.
3. DiPersio J, Stadtmauer EA, Nademanee AP et al. A phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, comparative trial of AMD3100 (Plerixafor)+G-CSF vs. G-CSF+placebo for mobilization in multiple myeloma (MM) patients for autologous hematopoietic stem cell (aHSC) transplantation [abstract]. *Blood* 2007;110:137a Abstract 445.
4. Hansen PB, Kjærsgaard E, Johnsen HE et al. Different membrane expression of CD11b and CD14 on blood neutrophils following in vivo administration of myeloid growth factors. *Br J Haem* 1993;85:50-6.
5. Devine MS, Vij R, Rettig M et al. Rapid mobilization of functional donor hematopoietic cells without G-CSF using AMD3100, an antagonist of the CXCR4/SDF-1 interaction. *Blood* 2008;112:990-8.