

TRANSFÚZIE GRANULOCYTOV — KLINICKÉ SKÚSENOSTI

Lucia Vráblová, Edgar Faber, Šárka Blahutová, Zuzana Čermáková

Fakultní nemocnice Olomouc, Fakultní nemocnice Ostrava

15.Střešovický transfuzní den

Ú V O D (1)

- Transfúzny prípravok obsahujúci **granulocyty** suspendované v plazme, získané aferetickým odberom od jedného darcu s použitím automatického separátoru buniek
- **Indikácia**: ťažká neutropénia bez perspektívy včasnej rekonštitúcie komplikovaná bakteriálnou/mykotickou infekciou nereagujúcou na bežnú ATB/antimykotickú terapiu
- **Terapeutická dávka** pre dospelého pacienta: $1,5 \times 10^8$ až 3×10^8 granulocytov/kg hmotnosti pacienta, asi $0,9 - 1,2 \times 10^{10}$ granulocytov/TU

ÚVOD (2)

- v 50-tych rokoch Brecher et al. aplikovali GT neutropenickým psom a dokázali, že transfundované granulocyty migrujú do miesta infekcie
- v 70-tych rokoch zaznamenaná lepšia účinnosť „**high-dose**“ GT (nové mobilizačné a separačné techniky)
- Martinez v experimente pľúcnej aspergilózy u neutropenických myší dokázal účinok GT: zlepšenie prežitia ($p=0,007$ a $0,02$)
- konsenzus retrospektívnych a prospektívnych štúdií - terapeuticky alebo profylakticky účinná môže byť GT s obsahom **$1-3 \times 10^8$ granulocytov/kg hmotnosti pacienta**

BRECHER G. PROC SOC EXP BIOL MED. 1953;84(1):54-56.
MARTINEZ M. ANTIMICR AGENS CHEMOTHER 2013;57(4):1882-1887.
IKEMOTO J. TRANSFUSION 2012;52(12):2646-2652.
CANCELAS JA. TRANSFUSION 2015;55(4):748-755.
MASSEY E. COCHRANE DATABASE SYST REV. 2009;(1):CD005341.

OBSAH GRANULOCYTOV V ZÁVISLOSTI OD DRUHU STIMULÁCIE

Kortikoidy

- 3-násobné navýšenie počtu neutrofilov
- Priemerný obsah granulocytov v transfúzii : 0,4-2,7x10¹⁰
- Klinická účinnosť: 46-82 %

G-CSF (3-10ug/kg)

- 15-násobné navýšenie počtu neutrofilov
- Priemerný obsah granulocytov v transfúzii : 0,9-14,4x10¹⁰
- Klinická účinnosť: 54-82 %



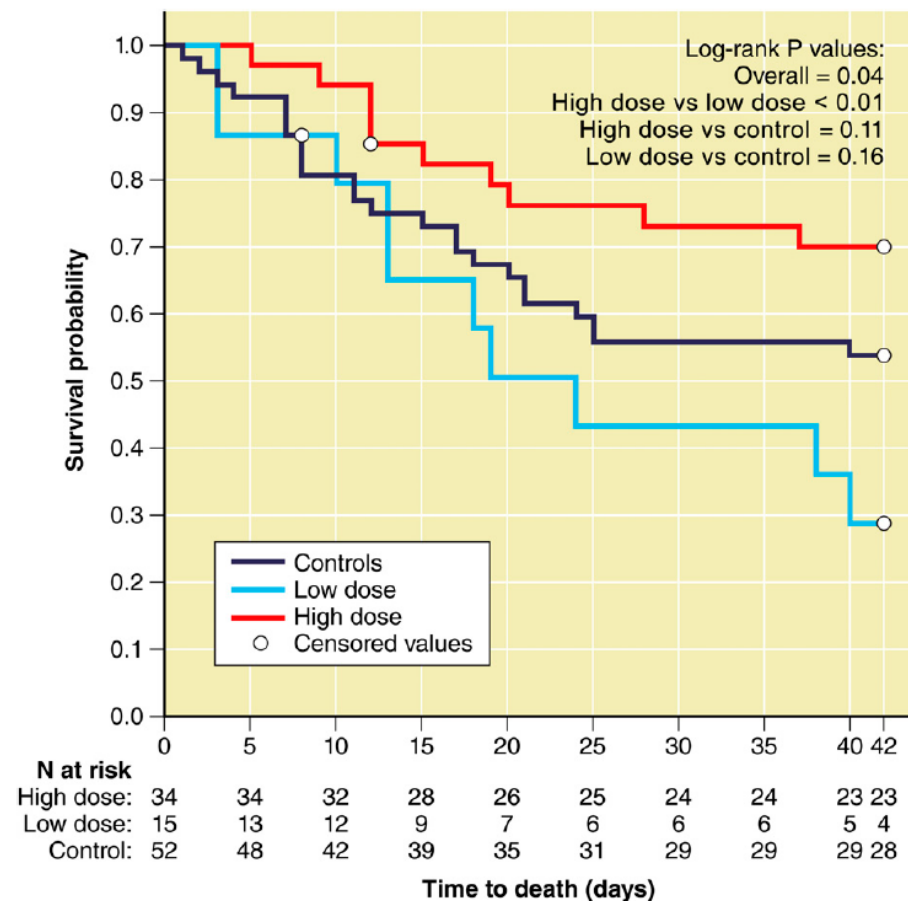
TRANSFÚZIE GRANULOCYTOV - PROBLÉMY

- Variabilita vo **výťažnosti separácie**: vplyv spôsobu stimulácie, aferézy vrátane použitia hydroxyethylškrobu
- Variabilita **indikácií**: profylaktické, febrilná neutropénia, mykotické infekcie, infekcie mäkkých tkanív
- Variabilita **klinického stavu pacienta**: stav ochorenia, fáza liečby, čas do obnovy granulopoézy
- Nedostatočný konsenzus pre **kritériá hodnotenia úspešnosti GT**: klinická odpoveď, eradikácia infekcie, prežitie pacientov...
- Veľa faktorov ovplyvňuje **interpretáciu**: antibiotiká, rastové faktory sú podávané priebežne, mortalita môže byť spôsobená inou príčinou

ANALÝZA LITERATÚRY – RANDOMIZOVANÉ ŠTUDIE

RING STUDY (RESOLVING INFECTION IN NEUTROPENIA WITH GRANULOCYTES

- multicentrická randomizovaná kontrolovaná štúdia
- 56 pacientov v ramene s GT, 58 v kontrolnom ramene
- v mediáne podaných 5 GT s obsahom $54,9 \times 10^9$ granulocytov na TU
- úspešnosť u GT 42 %, v kontrolnej skupine 43 %
- Nezistená závislosť medzi účinnosťou GT a povahou infekcie
- GT s obsahom granulocytov $> 0.6 \times 10^9/\text{kg}$ hmotnosti pacienta mali lepšiu účinnosť



Survival to 42 days by dose group of patients enrolled in the RING trial. The high-dose group ($n = 29$) included all subjects in the transfusion arm who received a mean dose of $\geq 0.6 \times 10^9$ granulocytes/kg and transfusion and had data available on the primary outcome (red line); the low-dose group ($n = 13$) included all subjects in the transfusion arm who received a mean dose of $< 0.6 \times 10^9$ granulocytes/kg and transfusion and had data on the primary outcome (blue line); the control group for this comparison ($n = 43$) included subjects in the control arm who received no transfusions and had data on the primary outcome (black line). The figure is a modification of Figure 6 in the article by Price et al that begins on page 2153. Figure prepared by Patrick Lane, ScEYence Studios.

RING STUDIE - KOMENTÁR

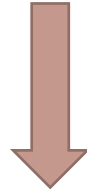
- nízky nábor pacientov (47% oproti očakávanému) → nízka sila dôkazu
- v 30 % podaná GT s nižším obsahom granulocytov ako plánované → štúdia nezodpovedala otázku účinnosti „high-dose“ GT
- centrový efekt na účasť v štúdií a úspešnosť prípravy GT
- kriticky chorí pacienti neboli zaradení do kontrolného ramena → lepší výsledok v kontrolnom ramene

RANDOMIZOVANÁ FÁZA III ŠTÚDIE – TRANSFÚZIE GRANULOCYTOV U NEUTROPENICKÝCH PACIENTOV (2008)

- randomizovaných 74 pacientov s hematologickou malignitou trpiacich febrilnou neutropéniou, pnemóniou, flegmónou po chemoterapii
- pravdepodobnosť prežitia 28 dní - > 80 % v oboch ramenách
- nepreukázaný význam GT na prežitie pacientov

komentár: obdobné problémy ako v štúdii RING (dlhá doba od randomizácie do podania GT, nízka frekvencia podávania GT, malý obsah granulocytov v GT, etický problém zaradenia u kriticky chorých pacientov, veľký počet rýchlo sa uzdravujúcich pacientov)

**MEDZINÁRODNÉ
REGISTRE**



**RIEŠENIE
PROBLEMATICKÉHO
DESIGNU
RANDOMIZOVANÝCH
ŠTÚDIÍ
???**

- Organizovaný Biomedical Excellence for Safer Trasfusion (BEST)
- PROspective Granulocyte usage and outcomEs Survey (ProGrES) – od 2017

PROSPEKTÍVNE NERANDOMIZOVANÉ ŠTÚDIE

Štúdia	Indikácia GT	Výsledok
Lee JJ. (2001)	Nezvládnutá infekcia	40% odpoveď na liečbu (hlavne mykotické a G- infekcie), 1 závažný TRALI syndróm
Illerhaus G. (2002)	Liečba a prevencia, pilotná štúdia	Zvládnutie infekcie, alebo zlepšenie u 67 % pacientov
Mousset S. (2005)	Liečba a prevencia závažnej infekcie	82% zvládnutie infekcie, bez reaktivácie infekcie pri profylaktickom podaní GT

LEE JJ. LEUKEMIA. 2001;15:203–207.
 ILLERHAUS G. ANN HEMATOL 2002;83:273-281.
 MOUSSET S. ANN HEMATOL. 2005; 84 :734–741.

RESTROSPEKTÍVNE ŠTÚDIE - VÝBER

Štúdia	Indikácia GT	Výsledok
Safdar A. (2004)	Kandidémia	Nesignifikantný benefit u rizikovejších pacientov
Safdar A. (2006)	Závažné oportunné infekcie	Kombinácia s INF γ 1b, G-GSF, 60% prežitie 4. týždeň terapie
Cherif H. (2013)	Neutropénia a závažná infekcia	Významná časť pacientov benefitovala z podania GT (37 % pacientov)
Raad II. (2013)	Aspergilóza	Horší výsledok po GT
Safdar A. (2014)	Liečba závažnej infekcie	46% liečebná odpoveď
Wang H. (2014)	Závažná infekcia u aplastickej anémie	Prežitie v 30. deň terapie 89 %, korelácia s obnovou granulopoézy

SAFDAR A. CANCER 2004;101:2859-2865;
WANG H. PLOS ONE. 2014; 9: 88-148;
SAFDAR A. CANCER. 2006;106:2664–2671;
SAFDAR A. ACTA HAEMATOL. 2014;131:50–508;
CHERIF H. SCAND J INFECT DIS.2013;45:112–116;
RAAD II. ANN ONCOL 2013;24:1873-1879.

**ZÁVERY Z
PROSPEKTÍVNYCH A
RETROSPEKTÍVNYCH
ŠTÚDIÍ**

- Všeobecne pozitívne stanovisko k GT
- Denné podávanie „high-dose“ GT môže viesť k ústupu infekcie
- Dostupné dôkazy poukazujú na účinnosť GT ako prídavnej liečby k aktuálne pomerne efektívnej antibiotickej / antimykotickej terapii u neutropenických pacientov

NAŠE SKÚSENOSTI



**GT Z KREVNÍHO
CENTRA FN
OSTRAVA
(ANALÝZA 2005-2014)
191 GT OD 146 DARCOV**

- získavané od dobrovoľných darcov po aplikácii **Solumedrol 40 mg** centrifugačnou leukocytaferézou (separátor Cobe Spectra Caridian BCT)

nárast neutrofilov v periférnom obehu : o 34 %

priemerný objem GT : 273 ml (224–328 ml)

priemerný výťažok granulocytov : $1,39 \times 10^{10}/GT$ (0,65–2,81)

- AB0, RhD kompatibilné, v prípade potreby HLA kompatibilné, vždy ožiarené, vždy premedikácia kortikoidmi

CHARAKTERISTIKA PACIENTOV (ANALÝZA 2005-2014) 41 PACIENTOV

Parameter	Value	%
Age (median; average (range))	45.5; 45.4 (22–69)	
Gender (female/male)	15/26	36.6/63.4
Diagnosis		
AML	22	53.6
ALL	4	9.8
MDS	7	17.1
CLL	5	12.2
Lymphoma	3	7.3
Activity of the main disorder		
Active disease	31	75.6
Remission	10	24.4
Circulation shock present	12	29.3
Duration of main disorder (months) (median; average (range))	5.5; 14.1 (0–84)	
Duration of fever over 38 °C (days) (median; average (range))	7; 8.4 (0–32)	
Duration of parenteral antibiotic treatment before initiation of GTA (days) (median; average (range))	14; 20.8 (1–126)	

CHARAKTERISTIKY INFEKCIE

(ANALÝZA 2005 - 2014)

41 PACIENTOV

G-CSF :

Pred GT – 21 pacientov, v mediáne 4,2 aplikácií

Počas GT – medián 12,6 aplikácií

GT :

V mediáne podané 3,5 (1-17) GT na 1 pacienta

Najčastejšie v režime každý deň do vyriešenia infekcie alebo vzostupu neutrofilov (22%)

Neutrofily:

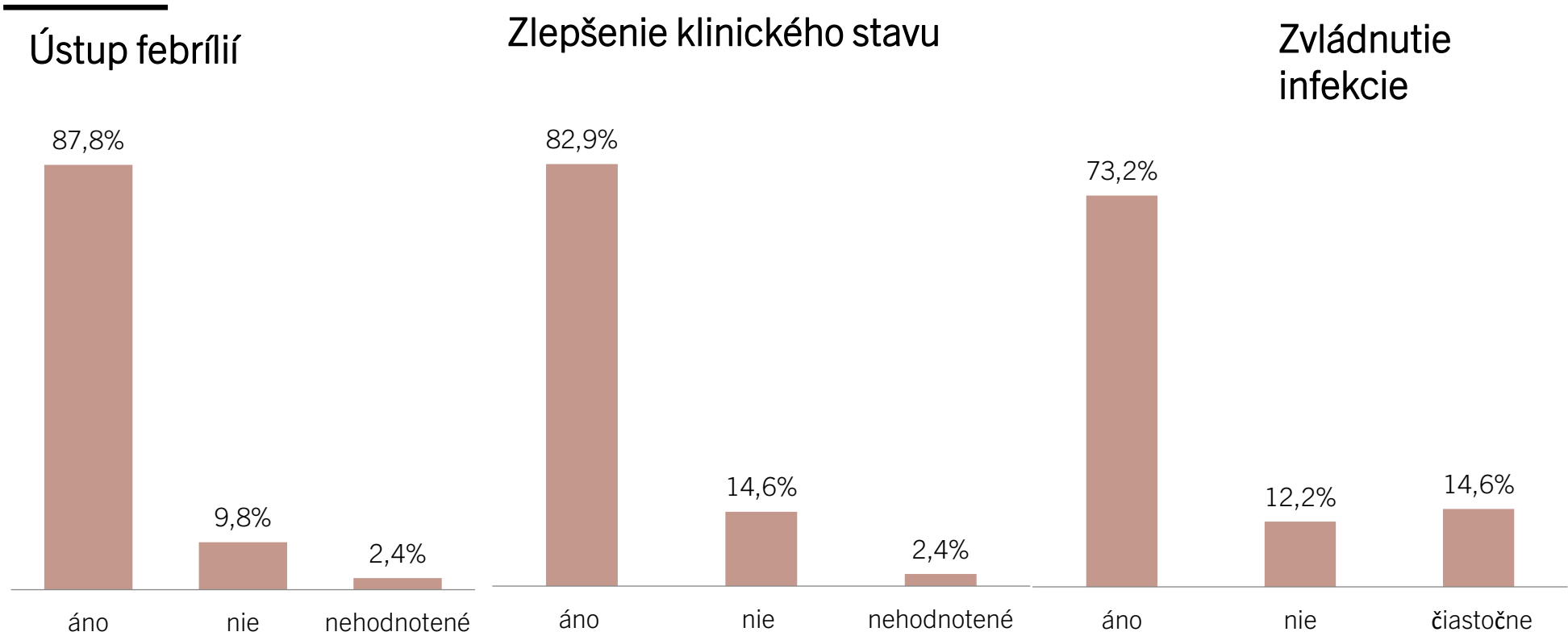
Pred GT – $0,0 \times 10^9/L$ ($0 - 0,9 \times 10^9/L$)

Po GT - $0.585 \times 10^9/L$ ($0 - 6,3 \times 10^9/L$)

Odber ráno po GT – $0,14 \times 10^9/L$ to $0,43 \times 10^9 /L$

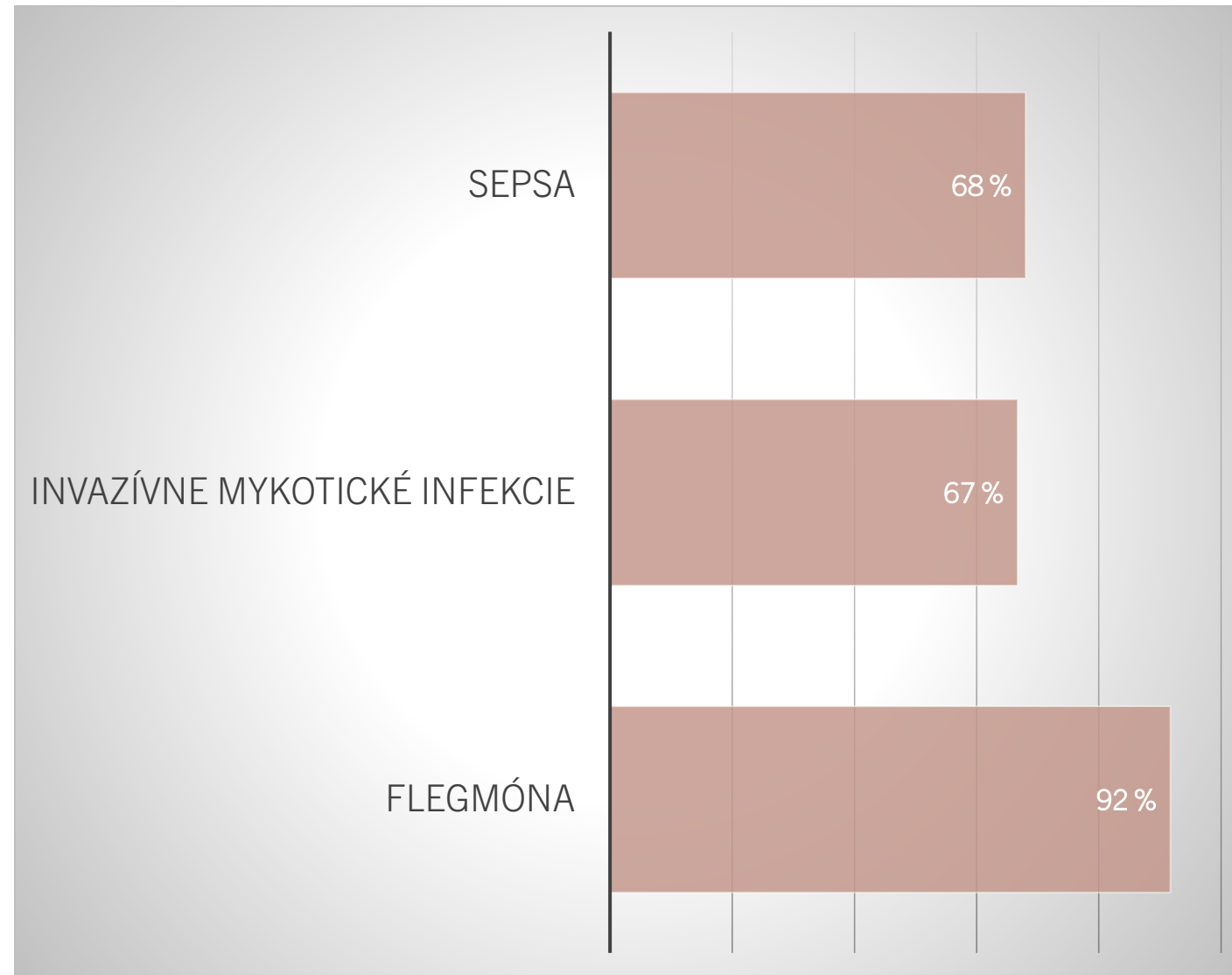
Parameter	Value	%
Microbiologically proven infections (total number)	47	59.5
Number of infections per single patient		
One	13	31.7
Two	21	51.2
Three or more	7	17.1
Etiology		
Gram-negative bacteria	25	53.3
Gram-positive bacteria	19	40.4
Epstein-Barr virus	1	2.1
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1	2.1
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	1	2.1
Most frequent bacterial isolates		
Gram-positive	29	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	6	20.7
<i>Enterococcus faecium</i>	6	20.7
<i>Clostridium difficile</i>	4	13.8
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	10.3
<i>Streptococcus</i> spp.	2	6.9
<i>Staphylococcus hominis</i>	2	6.9
<i>Staphylococcus</i> (other coagulase-negative species)	6	20.7
Gram-negative	37	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12	32.4
<i>Escherichia coli</i>	11	29.8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8	21.6
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	5.4
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	5.4
Other	2	5.4
Clinically documented infections (total number)	32	40.5
Type of infection		
Soft tissue infection	17	53.1
Pulmonary infection	14	43.8
Other	1	3.1
Invasive fungal infections		
Proven	1	8.3
Probable	2	16.7
Possible	9	75

SLEDOVANÉ PARAMETRE



ÚSPEŠNOST GT PODĽA POVAHY INFEKCIE

- Septický šok (12 prípadov) je jediný signifikantne významný faktor spojený so zlou odpoveďou na GT ($P < 0.03$; Chi-square test)
- 5 pacientov podstúpilo alo-TKB bezprostredne po úspešnej terapii infekcie pomocou GT





ZHRNUTIE NAŠICH SKÚSENOSTÍ

Pre úspešnosť GT je rozhodujúci obsah granulocytov, včasná indikácia, povaha infekcie (flegmóny v.s septický šok $p < 0,03$)

Stimulácia darcu kortikoidami sa zdá byť dostačujúci pre dostatočnú kvalitu GT, za predpokladu dennej aplikácie

Nepozorovali sme žiadne závažnejšie nežiadúce účinky GT, pre príjemcu sú bezpečné

ODPORÚČANÝ POSTUP PRI APLIKÁCII GT – THERAPEUTICKY

(PREVZATÉ Z MEDZINÁRODNÝCH ODPORÚČANÝCH POSTUPOV)

- **Indikácia:** ťažká neutropénia (ANC pod $0,5 \times 10^9/l$) s výhľadom obnoveniu krvotvorby u pacientov s infekciou nezvládnuteľnou bežnou antibiotickou / antimykotickou liečbou
- **Spôsob podania:** pomalá 1-4 hodinová ožiarená transfúzia podaná do 6 hodín od prípravy preparátu cez štandardný transfúzny set, monitorovanie vitálnych funkcií
- **Frekvencia podávania:** denne do zvládnutia infekcie, alebo obnovy granulopoézy
- **Premedikácia:** antipyretikum / kortikosteroid (Hydrocortison v dávke 100mg intravenózne)

ODPORÚČANÝ POSTUP PRI APLIKÁЦИИ GT – THERAPEUTICKY

(PREVZATÉ Z MEDZINÁRODNÝCH ODPORÚČANÝCH POSTUPOV)

Hodnotenie účinnosti terapie:

- Vymiznutie klinických symptómov infekcie
- Zlepšenie laboratórnych známk zápalu
- Zlepšenie rádiologického nálezu
- Negatívny mikrobiologický nález

Prerušenie terapie:

- Obnovenie granulopoézy pacienta
- Účinná liečba infekcie
- Neúčinnosť terapie pri podaní 7 za sebou nasledujúcich GT
- Výskyt závažného nežiadúceho účinku

ZÁVERY

Pre podanie GT nie je možné urobiť jednoznačne platné odporúčania s vysokou silou dôkazu

Výsledky randomizovaných štúdií neoprávňujú odmietnuť používanie GT v klinickej praxi

GT sú jednou z možností liečby ťažkých infekcií u neutropenických pacientov bez perspektívy včasného obnovenia granulopoézy

GT by mali byť indikované prísne individuálne najmä u lokálnych infekcií mäkkých tkanív; menšia účinnosť u invazívnych mykóz a septických stavov

GT po kortikoidoch vs po G-CSF: randomizovaná štúdia???

Nie je pravdepodobné úspešné dokončenie valídnej prospektívnej randomizovanej štúdie: nepravdepodobná randomizácia dostatočne porovnateľných pacientov, etické problémy a centrový efekt

A nighttime photograph of a historic square. On the right is a large, ornate church with a tall clock tower. In the center-left is a large, brightly lit Christmas tree. In the foreground, there is a fountain with statues. A crowd of people is gathered in the square. The sky is dark with a full moon and some clouds. The text "ĎAKUJEM ZA POZORNOST" is overlaid in the center.

ĎAKUJEM ZA POZORNOST