

Plerixafor e donatore di back-up come strategia di salvataggio nel poor mobilizer

Roberto Crocchiolo MD PhD

*Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo - Pavia*



Sistema Socio Sanitario



Corso di Formazione GITMO

Trapianto e terapie cellulari: cellule, donatori e condizionamenti

Udine, 8-9 Ottobre 2026

Aula Polifunzionale Ospedale di Udine

Nessun conflitto di interesse



Il donatore poor mobilizer: raro, ma con implicazioni rilevanti

Nessuna definizione universale

- CD34+ circolanti insufficienti dopo G-CSF (spesso $< 10-20/\mu\text{L}$)
- Resa della 1^a aferesi $< 2 \times 10^6$ CD34+/kg del ricevente
- Target non raggiunto in ≤ 2 procedure

Le soglie variano tra studi, registri e centri: confrontare i dati richiede cautela

~0,6%

delle raccolte PBSC da donatore non familiare (casistica DKMS, 6.293 raccolte)

Più frequente nel donatore familiare

Età più avanzata, nessuna selezione da registro; circa il 2% nelle casistiche complessive (PO GITMO)

Hölig K et al. Bone Marrow Transplant 2021;56:635-645

Il donatore poor mobilizer: raro, ma con implicazioni rilevanti

2024 1,7%

2025 1,8%

2026 1,2%



~0,6%

delle raccolte PBSC da donatore non familiare (casistica DKMS, 6.293 raccolte)

Più frequente nel donatore familiare

Età più avanzata, nessuna selezione da registro; circa il 2% nelle casistiche complessive (PO GITMO)

Simona Pollichieni - unpublished

Perché una raccolta insufficiente conta

1

Ricevente

Dose CD34+ subottimale: rischio di attecchimento ritardato o *graft failure*

2

Donatore

Più giornate di G-CSF e di aferesi, accessi venosi, ACD, eventuale prelievo di midollo osseo

3

Tempi

Il condizionamento spesso è già iniziato o programmato: ogni giorno conta (corsa contro il tempo)

4

Organizzazione

Riprogrammazione di aferesi, riorganizzazione del laboratorio, trasporto e, per il donatore non familiare, implicazioni del registro

Obiettivo: un graft adeguato con il minimo di procedure ed esposizione per il donatore sano

Da antivirale anti-HIV a mobilizzante: una scoperta inattesa

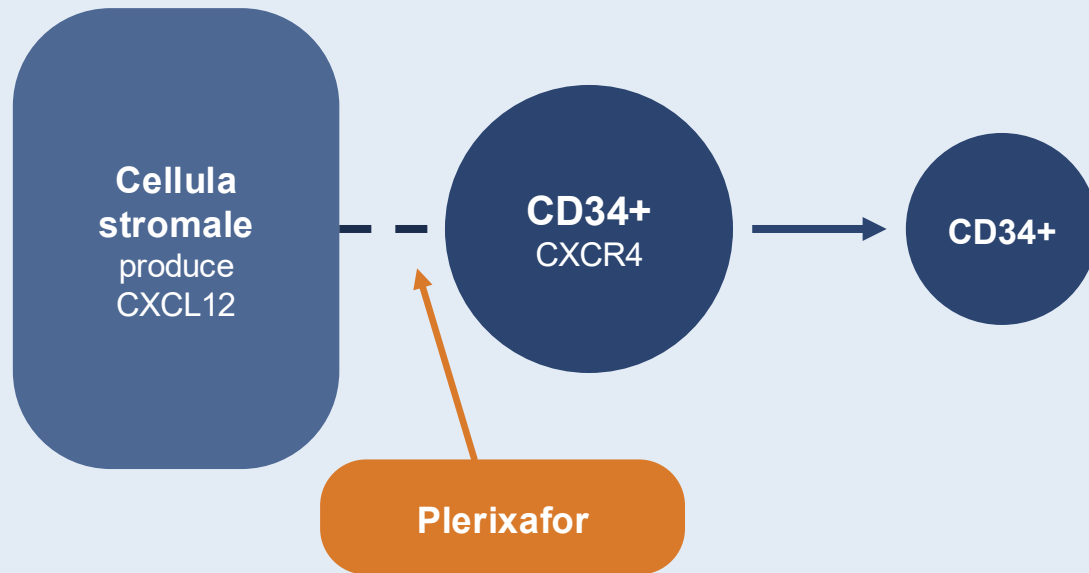


De Clercq E. Front Immunol 2015;6:276; Hendrix CW et al. Antimicrob Agents Chemother 2000; Liles WC et al. Blood 2003; Broxmeyer HE et al. J Exp Med 2005

Meccanismo: staccare l'ancora CXCR4–CXCL12

NICCHIA MIDOLLARE

Antagonista reversibile di CXCR4: interrompe il segnale di ritenzione



SANGUE PERIFERICO

G-CSF

- Rimodella la nicchia (proteasi, ↓ CXCL12)
- Effetto in 4–5 giorni
- Standard nel donatore sano

Plerixafor

- Blocco diretto di CXCR4
- Picco CD34+ in poche ore (dose s.c. la sera prima, ma anche al mattino stesso)
- Sinergico con G-CSF: ideale per il rescue

Nel donatore sano: fuori scheda tecnica, ma rimborsato

Indicazione registrata

- Mobilizzazione autologa in associazione a G-CSF (linfoma, mieloma)
- Il donatore sano non è un'indicazione in scheda tecnica

In Italia

- AIFA 2017: elenco L. 648/96 per il donatore non mobilizzante
- Procedura GITMO PO-D001 condivisa con IBMDR, SIMTI, SIDEM, CNT, CNS
- Consensi dedicati di donatore e paziente

Statement WMDA (2026)

- Prima guida internazionale sul plerixafor nel donatore sano
- Rescue dopo G-CSF quando la mobilizzazione o la 1^a raccolta sono insufficienti
- Pre-emptive solo se la scarsa risposta è prevedibile in modo affidabile

Dexter T et al. (WMDA). Transplant Cell Ther 2026; UK consensus, Br J Haematol 2025; GITMO PO-D001, 2018

Procedura GITMO PO-D001: quando il donatore «non mobilizza»

Fallita mobilizzazione (G-CSF 10 µg/kg/die)

< 20/µL

CD34+ circolanti in 5^a giornata di G-CSF

< 1 × 10⁶/kg

resa della 1^a aferesi (kg del ricevente)

G4

conta CD34+ come «warning»; nel familiare con target $\geq 5 \times 10^6/\text{kg}$, < 20/µL in G4 secondo policy convalidata del centro

Soglie condivise

- Avvio aferesi con CD34+ $\geq 20/\mu\text{L}$
- Target $\geq 3-5 \times 10^6$ CD34+/kg in 1-2 aferesi

~2% dei donatori sani

Fattori associati: età > 60, sesso F, basso BMI, WBC/PLT o CD34+ basali bassi, tipo di G-CSF

PO-D001 «Gestione del donatore di CSE allogeniche periferiche non mobilizzante», rev. 1, 19/06/2018 (GITMO, IBMDR, SIMTI, SIDEM, CNT, CNS)

Procedura GITMO PO-D001: quando il donatore «non mobilizza»



PO-D001 «Gestione del donatore di CSE allogeneiche periferiche non mobilizzante», rev. 1, 19/06/2018 (GITMO, IBMDR, SIMTI, SIDEM, CNT, CNS)

Il percorso operativo: dosi, consensi e tracciabilità

Somministrazione

- 0,24 mg/kg di peso reale s.c., max 40 mg/die
- Da personale sanitario, 6–11 h prima dell'aferesi, dopo 5 giorni di G-CSF
- Anche se le CD34+ scendono < 20/ μ L dopo la 1^a o 2^a aferesi
- WBC > 50.000/mm³: omettere il G-CSF della sera prima e del mattino della raccolta
- Monitorare le piastrine; rare reazioni allergiche

Flusso di notifica e consenso

1	CP-p	comunica a IBMDR la necessità di plerixafor
2	CP → CT	approvazione del centro trapianti
3	Donatore	consenso dedicato (CD103-PL / Allegato 2)
4	Paziente	consenso acquisito dal CT (CT302-PL / Allegato 3)
5	Dopo la raccolta	registrazione S2-PL a IBMDR → CNT, CNS, GITMO, SIMTI, SIDEM

AIFA 2017: plerixafor inserito nell'elenco L. 648/96 per il donatore familiare o da registro non mobilitante

La prova più solida: studio prospettico di fase II (DKMS)

37 donatori non familiari

- Criterio: $< 2 \times 10^6$ CD34+/kg dopo la 1^a aferesi
- Plerixafor 240 µg/kg s.c. alle 22:00 del giorno 1
- 2^a aferesi il giorno successivo

57%

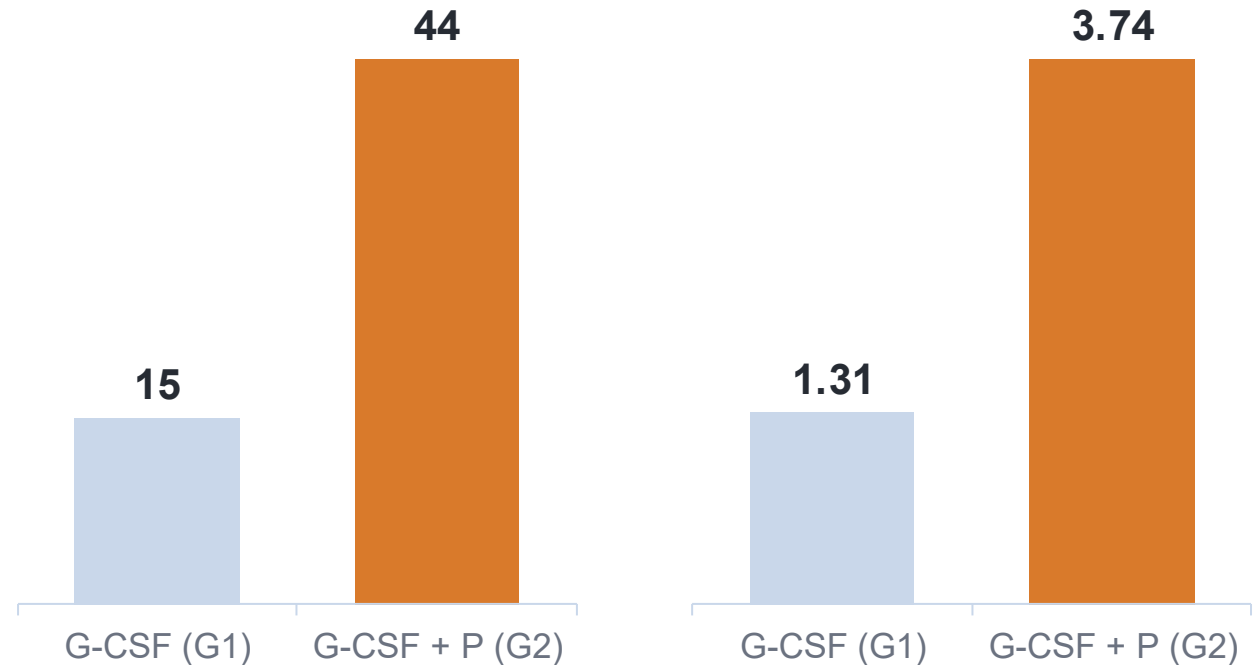
raggiunge il target $> 4,5 \times 10^6$ CD34+/kg

0

eventi avversi gravi che richiedono trattamento

CD34+ circolanti (/µL)

Resa ($\times 10^6$ CD34+/kg)



Hölig K et al. Bone Marrow Transplant 2021;56:635-645

Le altre esperienze confermano l'effetto

Studio	Donatori	Contesto	Risultato principale
Gattillo, Transfusion 2015	n=10	On demand / rescue	CD34+ circolanti ×2,8; resa CD34+/kg ×3,0
Pantin, Haematologica 2017	n=23	RCT crossover 240 vs 480 µg/kg	Dose alta: picco e AUC CD34+ maggiori, anche nei poor responder
Kuang, BMT 2022	n=18	Soprattutto pre-emptive	Target in un'unica aferesi nei pre-emptive; nessuna tossicità > G3
Marcon, Transfus Apher Sci 2023 (Udine)	n=195 (n=9 con Plerixafor)	Rescue e pre-emptive	CD34+ circolanti ×5,1 (1,7–12,6); peso e BMI più bassi nei trattati

Gattillo S et al. Transfusion 2015; Pantin J et al. Haematologica 2017;102:600-609; Kuang P et al. BMT 2022;57:1737-1739; Marcon C et al. Transfus Apher Sci 2023;62:103845

Sicurezza nel donatore sano: buona nel breve termine

1

Effetti attesi

Gastrointestinali (diarrea, dolore addominale), reazioni in sede di iniezione, parestesie: lievi e transitori

2

Eventi rilevanti

Nessun evento avverso grave da trattare (fase II DKMS); piastrinopenia G3 post-aferesi nel 5%

3

Accettabilità

L'86% dei donatori accetterebbe di nuovo il plerixafor

4

Cosa manca

Follow-up a lungo termine limitato: serve sorveglianza prospettica e registrazione degli esiti

Hölig K et al. BMT 2021; Kuang P et al. BMT 2022; Romon I et al. Vox Sang 2022

16 studi pubblicati sul Plerixafor nel donatore sano

First author	Year	Study type	Donors	G-CSF dose	Indication for plerixafor	Plerixafor dose	Results
Chen	2019	Phase 2 prospective	64	N/A	Plerixafor alone	240 µg/kg	63/64 collected >2×10 ⁶ /kg RBW
Cid	2021	Retrospective	30	11 µg/kg/d × 4–5 d	Yield <4.0×10 ⁶ CD34+/kg RBW	Median 240 µg/kg	Median 4.9 vs 1.6×10 ⁶ /kg (G-CSF alone)
De Greef	2018	Phase 2 (HOVON-107)	23	N/A	Plerixafor alone	320 µg/kg × 1–2	CD34+ 2.4× lower vs G-CSF; all engrafted
Eyre	2014	Case report	1	10 µg/kg/d × 5 d	Suboptimal dose obtained	240 µg/kg	Total 2.46×10 ⁶ /kg; transfusion-dependent
Gattillo	2015	Case reports	10	10 µg/kg/d × 4 d	<½ target or G-CSF contraindicated	240–470 µg/kg	PB CD34+ ×2.8, yield ×3.0
Hauge	2013	Case reports	6	10–16 µg/kg/d × 3–4 d	Poor mobilization; 4/6 high-dose	240 µg/kg	Adequate CD34+ in all; all engrafted
Hölig	2020	Phase 2 prospective	37	7–10 µg/kg × 2 doses	<2×10 ⁶ /kg RBW after 1st apheresis	240 µg/kg	21/37 >4.5×10 ⁶ /kg; no graft failure
Kuang	2022	Retrospective	18	7.5–10 µg/kg/d × 5 d	Prior failure, age >60, CD34+ <15/µL	Median 24 mg	Pre-emptive: target in 1 harvest
Kurnikova	2016	Prospective single-arm	211	10 µg/kg/d × 5 d	High vs low dose + G-CSF	120 vs 240 µg/kg	No difference in collections
Marcon	2023	Retrospective	9	10 µg/kg/d × 4–5 d	CD34+ <20/µL or yield <1×10 ⁶ /kg	240 µg/kg	Higher collection efficiency
Neumann	2011	Case report	1	5 µg/kg bid × 5 d	Insufficient mobilization	240 µg/kg	Adequate collection; engrafted d+13
Pantin	2017	Phase 2 RCT crossover	23	N/A	Alone, high vs standard dose	240 vs 480 µg/kg	↑ peak CD34+ at high dose; ↑ side effects
Rutella	2014	Prospective cohort	30	12 µg/kg/d × 4 d	CD34+ <40/µL and/or yield ≤12×10 ⁶ /kg	240 µg/kg	Haplo mega-doses; altered graft
Schroeder	2017	Phase 1 → phase 2	56	N/A	IV plerixafor alone	320 µg/kg	Primary endpoint not met
Teipel	2018	Graft composition	35	7.5–10 µg/kg/d	N/A	240 µg/kg	Graft composition differs vs G-CSF alone
Zhuang	2022	Retrospective	41	10 µg/kg/d × 4 d	Day-1 yield <2.5×10 ⁶ /kg RBW	240 µg/kg	Yield ↑ 0.75–7.74-fold; ↑ in 39/41

Dexter T et al. Transplant Cell Ther 2026;32:551.e1-e6

Statement WMDA: indicazioni e timing di somministrazione

Indicato se il target CD34+ è improbabile con il solo G-CSF

- Raccolta del giorno 1 insufficiente (rescue)
- CD34+ periferiche pre-donazione basse (pre-emptive)

Caso per caso, fuori dall'evidenza, con modello predittivo basato sulle CD34+

- Discrepanza di peso donatore/ricevente
- Richiesta di alta dose cellulare, secondo la policy del centro

Altri scenari

- Intolleranza al G-CSF (non se il G-CSF è controindicato)
- Plerixafor da solo: efficacia probabilmente subottimale

Non raccomandato nel buon mobilizzatore (iperleucocitosi)

Ore tra la dose e l'aferesi

WMDA

4–18 h

Picco CD34+

8–10 h

Studi pubblicati

9–11 h

PO GITMO

6–11 h

0 4 8 12 16 20

Somministrazione

- 0,24 mg/kg s.c., massimo 40 mg
- 2^a dose in genere meno efficace: a discrezione clinica
- Si può ripetere in donazioni successive se ben tollerato

Dexter T et al. World Marrow Donor Association statement on the use of plerixafor in healthy donors. *Transplant Cell Ther* 2026;32:551.e1-e6

Il donatore di back-up: il salvataggio si prepara prima

1 su 11

Donatori non familiari che alla fine non donano

< 2 settimane

di ritardo nel 50% dei pazienti se il back-up era già stato identificato

18 settimane

di ritardo mediano se il donatore di back-up va reclutato

Nel poor mobilizer il back-up serve anche a valle della raccolta:

- identificarlo e tenerlo «attivabile» già in fase di ricerca, soprattutto se il primo donatore ha fattori di rischio
- concordare in anticipo con registro e centro di raccolta cosa fare se il target non viene raggiunto

van Walraven SM et al. Bone Marrow Transplant 2005;35:437-440

I test di conferma HLA segnalano quando attivare il back-up

The number of HLA confirmatory tests during unrelated donor search as a driver for the evaluation of back-up haploidentical donor(s)

Roberto Crocchiolo*, Giorgia Cornacchini, Giuliana Lando, Arianna Coviello, Irene Cuppari, Elisabetta Volpato, Maria Teresa Pugliano, Giovanni Grillo, Elisa Zucchetti, Silvano Rossini

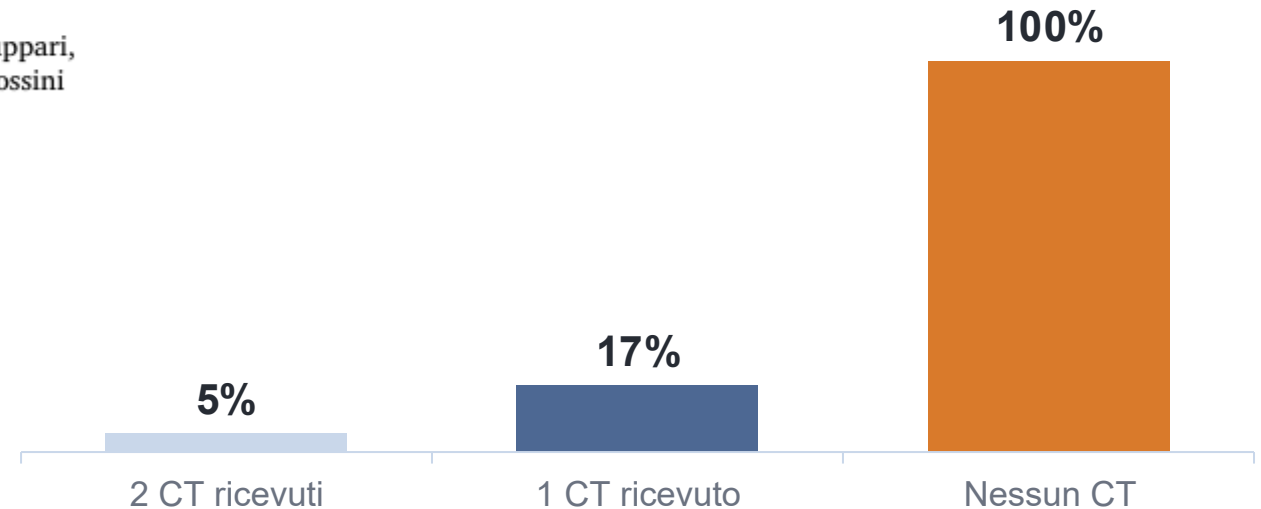
ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano. Piazza Dell'Ospedale Maggiore 3, 20162, Milano, Italy

n=167 ricerche di donatore non familiare

luglio 2013 – luglio 2018

- n=117 trapianti, di cui n=16 da aploidentico (14%)
- Il ricorso all'aploidentico cresce quando i campioni del test di conferma HLA (CT) non arrivano
- Con un solo CT ricevuto la ricerca è già «a rischio»

Trapianti da aploidentico per numero di CT



Avviare la valutazione dell'aploidentico già con un solo CT ricevuto

Crocchiolo R et al. Transfus Apher Sci 2020;59(4):102766

Le opzioni quando la raccolta resta insufficiente

Stesso donatore

- Prelievo di midollo osseo
- Nuova mobilitazione a distanza ?

*Trapianto dallo stesso donatore
selezionato*

Donatore alternativo

- Back-up non familiare già tipizzato
- Familiare/aploidentico
- Sangue cordonale (casi selezionati)

*Tempi variabili: rapidi solo se già
pianificato*

Un algoritmo integrato per il donatore poor mobilizer *?



Prima di iniziare il condizionamento: target definito, criteri di rescue o pre-emptive scritti, back-up identificato e consenso al plerixafor già raccolto

*o discrepanza di peso donatore/paziente, target CD34+ più alto secondo protocollo trapiantologico



Donatore

Paziente



Plerixafor

Back-up donor

Take-home messages

- 1 Il poor mobilizer è raro ma va previsto, non improvvisato
- 2 L'impiego del Plerixafor ha oggi anche il supporto dello statement WMDA; sicurezza buona nel breve termine
- 3 Il donatore di back-up è la rete di sicurezza: identificarlo in fase di ricerca riduce drasticamente i ritardi
- 4 Plerixafor e back-up sono due gradini dello stesso algoritmo, da definire prima dell'inizio del condizionamento



Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario



Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo - *Pavia*