

45°

**Convegno Nazionale
di Studi di Medicina Trasfusionale**

Rimini | 29-31 maggio 2024



Fotoferesi e GVHD

Tiziana Francisci

S.C. Banca del Sangue – Città della Salute e della Scienza di Torino

**La sottoscritta, in qualità di Relatrice
dichiara che**

nell'esercizio della Sua funzione e per l'evento in oggetto, NON È in alcun modo portatrice di interessi commerciali propri o di terzi; e che gli eventuali rapporti avuti negli ultimi due anni con soggetti portatori di interessi commerciali non sono tali da permettere a tali soggetti di influenzare le sue funzioni al fine di trarne vantaggio

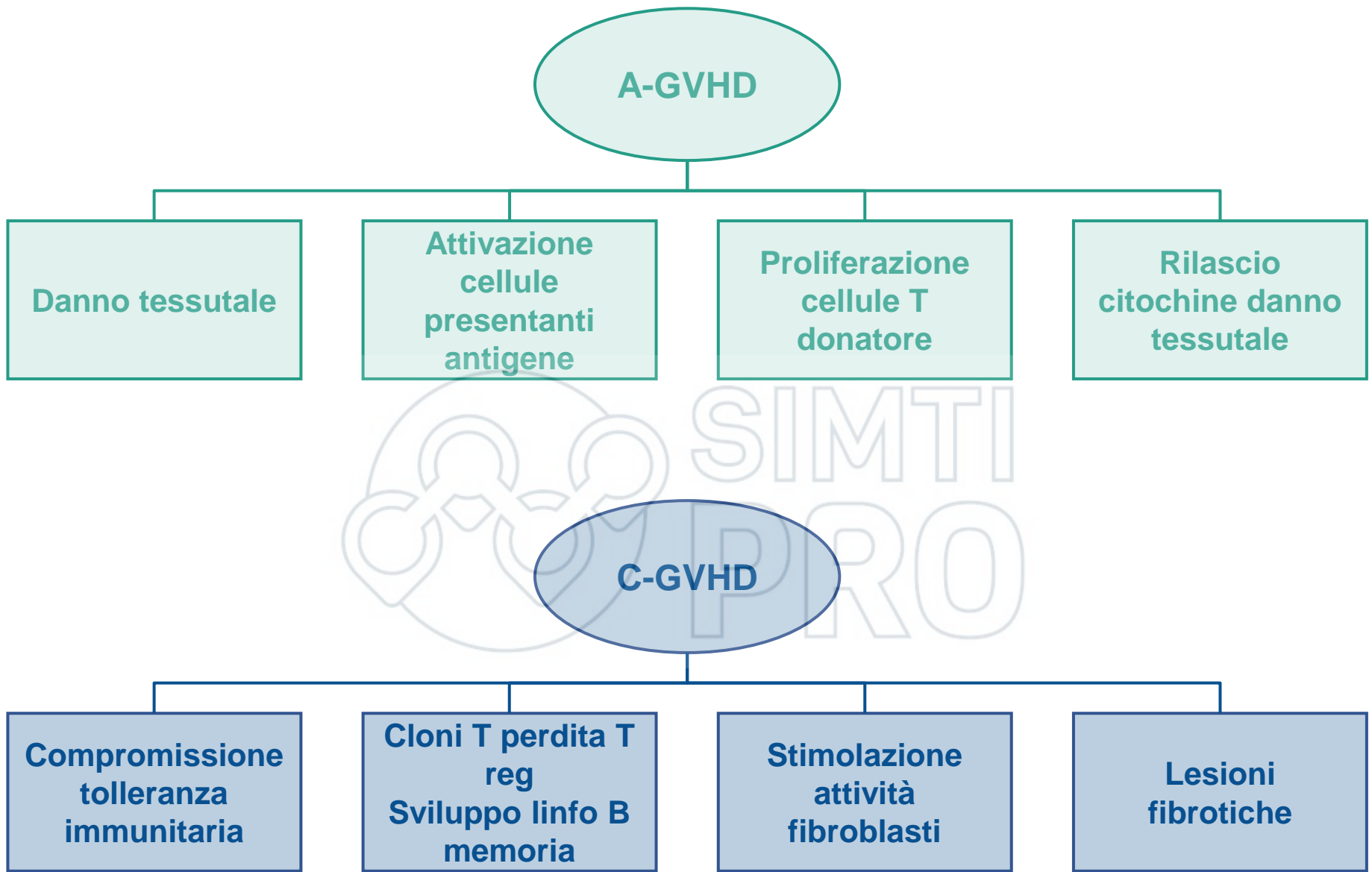
GVHD ACUTA E CRONICA

- ❖ **Complicanza** più frequente del trapianto midollo
- ❖ **Causa più frequente** di mortalità non legata alla malattia ematologica di base
- ❖ **Coinvolgimento** cute, bocca, occhi, polmone , apparato locomotore e tratto digestivo

CURRENT CLASSIFICATION of acute and chronic GvHD

Classification	Day after HCT	Features of acute GvHD	Features of chronic GvHD
Acute GvHD			
<i>Classic acute</i>	< 100 days	Yes	No
<i>Persistent recurrent, or late onset</i>	> 100 days	Yes	No
Chronic GvHD			
<i>Classic chronic</i>	No time limit	No	Yes
<i>Overlap syndrome</i>	No time limit	Yes	Yes

© The Author(s) 2024 A. Sureda et al. (eds.), *The EBMT Handbook*



TERAPIA

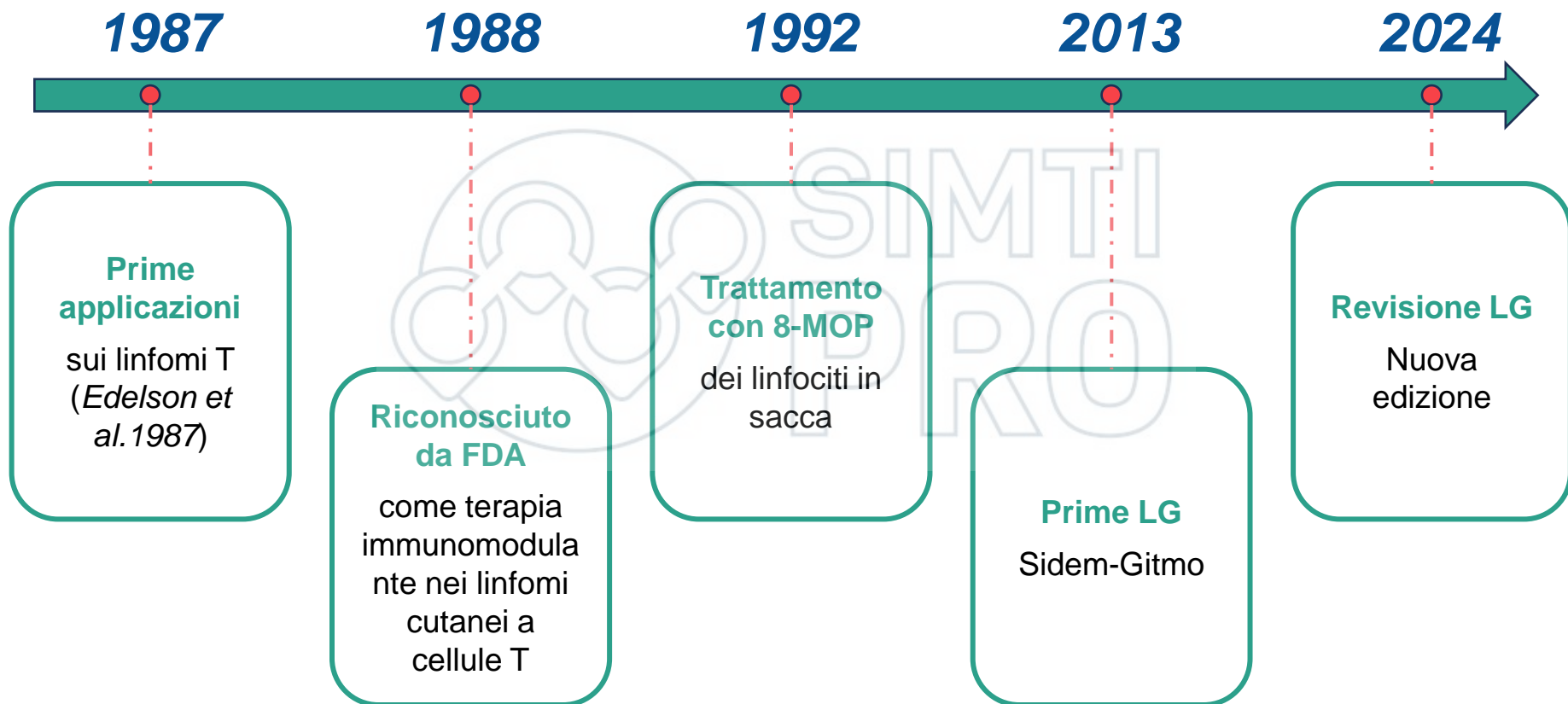
- ❖ Diverse strategie terapeutiche ma in prima scelta **terapie steroidee e immunosoppressori**
- ❖ I pazienti refrattari alla terapia di prima linea hanno diverse opzioni tra cui la **Fotoferesi**

FOTOFERESI EXTRACORPOREA

Trattamento che consiste in:

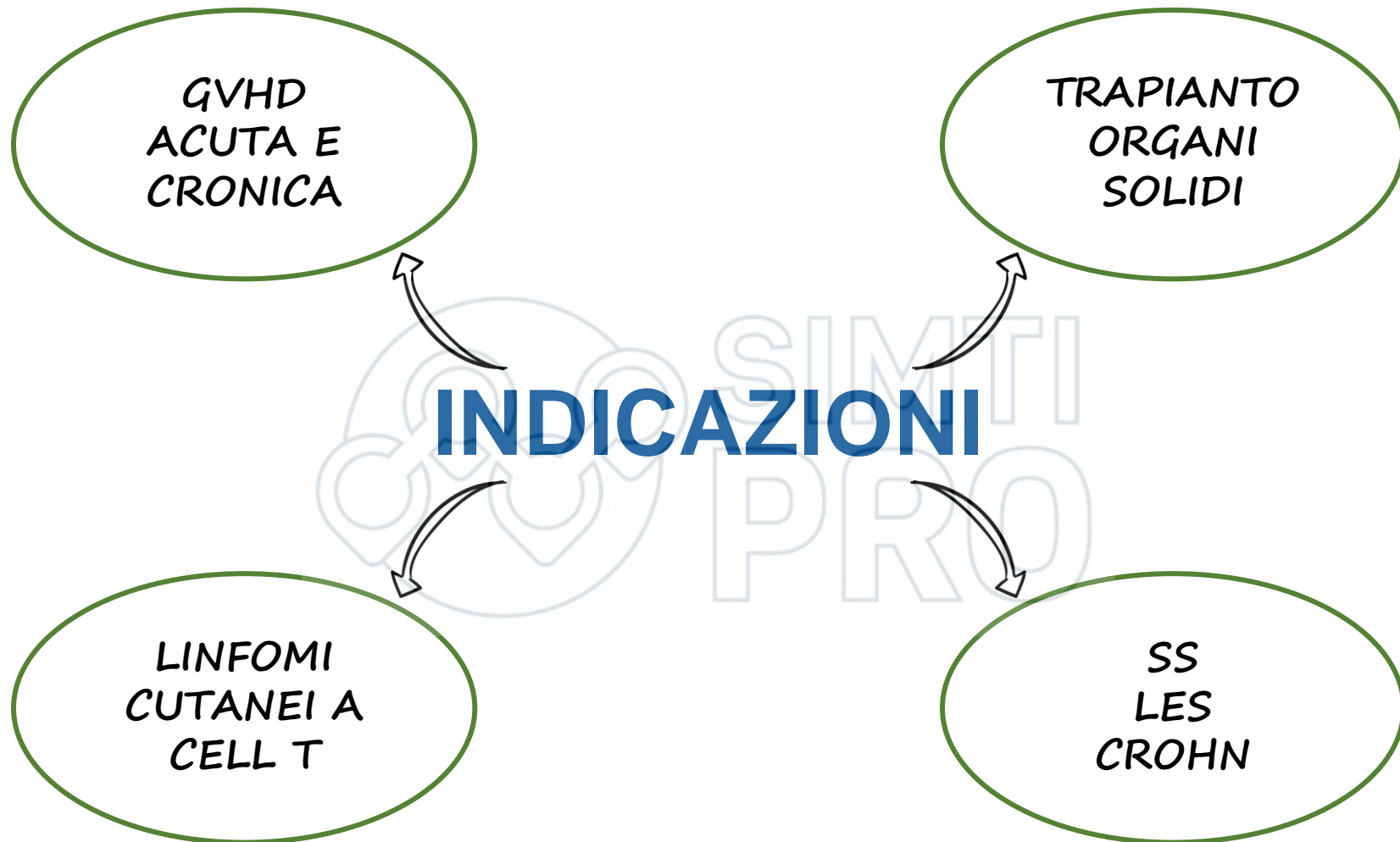
1. **Raccolta dei linfociti** in aferesi
2. **Fotoilluminazione dei linfociti** sensibilizzati con 8-MOP
3. **Reinfusione** al paziente del prodotto

TERAPIA IMMUNOMODULANTE




LG E RACCOMANDAZIONI

- Knobler et al. Guidelines on the Use of Extracorporeal Photopheresis – J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014 Jan; 28(Suppl 1): 1–37
- Knobler et al. European dermatology forum – updated guidelines on the use of extracorporeal photopheresis 2020 - J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 Dec
- Penack, O et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation – Lancet Haematol 7-e157-e167(2020)
- Nygaard et al. Extracorporeal photopheresis for graft –vs host disease: A literature review and treatment guidelines proposed by the Nordic ECP Quality Group Eur J Haematol. 2020 May;104(5):361-375
- Berhan A, Damtie S, Almaw A, Legesse B, Sharew B, Getie B, Erkihun M, Solomon Y. The Role of Extracorporeal Photopheresis in the Management of Graft Versus Host Disease: Narrative Review. Immunotargets Ther. 2024 Apr 26;13:235-246.



METODI

 Non ci sono evidenze di maggior efficacia di una metodica

Il **Metodo Off-Line** è composto dai seguenti step:

1

Raccolta linfociti
con separatore
cellulare

2

**Trattamento del
prodotto
linfocitario**
in laboratorio con
inserimento dell'8-
MOP all'interno

3

Fotoilluminazione

4

Reinfusione
al paziente

Il **Metodo In-Line** si avvale di uno strumento che effettua **contestualmente** i seguenti step:

Separazione dei linfociti



Previo inserimento dell'8-
MOP nel prodotto linfocitario
Irradiazione e Reinfusione
senza scollegare il paziente
dal circuito, fino al termine

MECCANISMO DI AZIONE

Azione
Immunomodulante

8-MOP si lega al
DNA cellulare
e, in presenza di
UVA, induce i
linfociti in apoptosi

Riconoscimento
markers apoptosi
da parte APC

Modifica profilo
citochinico <
citochine
infiammatorie e
>citochine
antiinfiammatorie

Espansione T-reg



**AUMENTATA
TOLLERANZA
IMMUNITARIA**

**SENZA
IMMUNOSOPPRESSIONE
GENERICA E AUMENTO
DI INFEZIONI**

NUOVA VERSIONE LG

Il trattamento della graft-versus-host disease (GvHD) con terapie extracorporee non farmacologiche: aggiornamento 2022 delle raccomandazioni della Società Italiana di Emaferesi e Manipolazione Cellulare (SIdEM) e del Gruppo Italiano per il Trapianto di Midollo Osseo, cellule staminali emopoietiche e terapia cellulare (GITMO).

Versione 2.2 del 30 gennaio 2024



INDICAZIONI









A-GVHD TERAPIA DI II LINEA

- ❖ tasso di risposta globale mediano 66% R 37-91 (18 reports -1000pz)
- ❖ ruxolitinib recentemente approvato FDA e EMA
- ❖ In corso studio randomizzato ruxo vs BAT dati in forma aggregata non consentono di trarre conclusioni (>incidenza di anemia , trombocitopenia e infez da CMV con il farmaco)

C-GVHD TERAPIA II LINEA

- ❖ tasso di risposta globale mediano 68% R 30-88 (700 pz)
- ❖ sono stati approvati da FDA anche ibrutinib e belumosudil
- ❖ Evidenza di miglior risposta nelle forme cutanee

The Role of Extracorporeal Photopheresis in the Management of Graft Versus Host Disease: Narrative Review

Ayeneu Berhan , Shewaneh Damtie , Andargachew Almaw , Biruk Legesse , Bekele Sharew , Birhanu Getie , Mulat Erkihun , Yenealem Solomon 

Department of Medical Laboratory Science, College of Health Science, Debre Tabor University, Debre Tabor, Ethiopia

Table 1 Result of ECP Treatment for GVHD by Different Authors

Author	No. of Patients	ECP Method	Affected Organs	Stage/Severity of GVHD	The Response Rate to ECP Based on the Stage of GVHD	Overall Response to ECP		
						OR (CR+PR)	CR %	PR %
E.Kansu et al ¹¹	29	Closed	Skin -19 Liver- 1 GIT-8	I-3 II-4 III-20 IV-2	NA	81.1%	17.0%	64.2%
Sakellari I. et al ¹²	82	NA	Skin - 37(CR- 53%) Liver-31(CR- 83%) Lung-12(CR-27%)	NA	NA	73%	42.7%	30.3%
Malagola et al ¹³	49	Offline	NA	Mild-2 Moderate-15 Sever-15	0% 58% 33%	80%	45%	35%

E.Das-Gupta et al ⁴⁶	128	NA	GIT-128 Liver-128	Stage 1 and 2-101 Stages 3 and 4-27	NA	77%	87%	13%
E. Calore et al ⁴⁴	72	Mixed	Skin-64(CR=78%) Gut- 55 (CR=76%) Liver 12 (CR=84%)	I-8 II-29 III-17 IV 8-18	13.5% 42.3% 23% 21.2%	83%	72%	11%
COURIEL et al ⁴⁷	71	Closed	Skin-56(OR -59%) Liver-21(OR -71%) Lung-11(OR -54%) Oral-9(OR -77%) Eye-6(OR -67%) GIT-3(Response-67%)	NA	NA	61%	20%	41%
Gunduz M. et al ⁴⁸	34	Closed	Skin -34(OR -71%) GIT-19(OR -79%) Eye-8(OR -63%) Lung-9(OR -60%) Oral-21 (OR -71%) Liver20 (OR -60%)	NA	NA	70%	29%	41%
M.S. Dal et al ⁴⁹	100	off-line	Skin -62 (OR -61.2%) GIT-32 (OR -37.5%) Liver-46 (OR -30%) Lung-23 (OR -11%)	Mild/Moderate-23 Severe-77	78.1% 51.9%	58%	35%	25%
Mohsin Ilyas Malik, et al ⁵⁰	595	NA	Skin-339(OR -74%) Liver-269(OR -68%) Eye-217(OR -60%) Lung-156(OR -48%) Oral-274(OR -72%) GIT-87(OR -53%) musculoskeletal system-72 (OR -64%)	NA	NA	64%	29%	35%
G. Orbeascoa et al ⁵¹	48	off-line	Skin-43(OR -69%) GIT-7(OR -71%) Liver-10(OR -70%) Lung-10(OR -80%)	Mild or moderate-15 Sever-33	CR-33% CR-18%	67%	23%	44%

ALTRE INDICAZIONI IN FASE DI VALUTAZIONE

PROFILASSI

studi randomizzati non hanno evidenziato differenze nell'incidenza di GVHD nel gruppo fotoferesi

IN AGGIUNTA AI NUOVI FARMACI

di seconda linea

Al momento pochi studi

TERAPIA DI PRIMA LINEA; 2 STUDI

(Mehta, R. S. et al. Randomized phase II trial of extracorporeal phototherapy and steroids vs. steroids alone for newly diagnosed acute GvHD. *Bone Marrow Transplant* 56, 1316–1324 (2021)

74% gruppo con fotoferesi vs 56% solo steroidi

Sestili, S. et al. Extracorporeal photopheresis as first-line strategy in the treatment of acute graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation: A single-center experience.

Cytotherapy 22, 445–449 (2020).

Necessari studi multicentrici al momento solo in trials clinici

PROTOCOLLI secondo LG

- ❖ **2 procedure** a settimana x 4 settimane nella **a-GVHD**
- ❖ **2 procedure** a settimana ogni 15 gg nella **c-GVHD** X 12 settimane
- ❖ Ogni centro deve avere delle **policy interne**, i protocolli differiscono nei diversi centri
- ❖ **Volume da trattare** → 1500/2000 ml metodica In-Line
- ❖ **Nessuna indicazione per l'Off-line**

TABLE 2 Summary of existing guidelines for the use on ECP in acute and chronic GvHD

Author	Schedule	Assessment
Scarbrick et al ⁶⁰	cGvHD: two procedures on consecutive days. Evaluation after 3 mo and if PR reduction to every 4 wk. If no response, stop ECP. If some improvement and/or reduction in IS, continue every 2 wk until PR. Possible to re-intensify ECP in case of progression	NIH criteria for evaluation every 3 mo
Pierelli et al ⁶¹	aGvHD and cGvHD: Two procedures weekly until maximum response and then tapering tailored to the individual patient	Weekly assessment of clinical response in aGvHD and every 8-12 wk in cGvHD
Das-Gupta et al ²⁶	aGvHD: one cycle (two procedures on consecutive days) weekly for minimum of 8 wk. Patients with grade III-IV may benefit from three treatments per week for the first 4 wk After 8 wk—if CR and <20 mg methylprednisolone/25 mg prednisolone (adults) or <0.5 mg/kg (children), discontinue ECP After 8 wk—if PR or >20 mg methylprednisolone/25 mg prednisolone (adults) or >0.5 mg/kg (children), continue weekly cycles with weekly assessments. Stop if there is no further response but consider tapering for patients with aGvHD in lower GI tract After 8 wk—if less than PR, consider alternative therapy	Weekly assessment of clinical response and staging of cutaneous, hepatic and gut GvHD
Knobler et al ¹	aGvHD: two-three procedures weekly until CR, then ECP can be discontinued cGvHD: No general recommendation made due to lack of evidence, but it is common to use 1 cycle weekly or biweekly for 12 wk and then taper with 1 wk every 3 mo according to response. If progression of cGvHD, consider other treatment options	Acute GvHD activity every 7 d with staging according to modified Glucksberg criteria (62) Preferably assessment of quality of life Chronic GVHD should be assessed by NIH criteria

**Sanguinamenti
in atto**

**Instabilità
cardio-
circolatoria**

**Gravi anomalie
coagulazione**

Stato settico

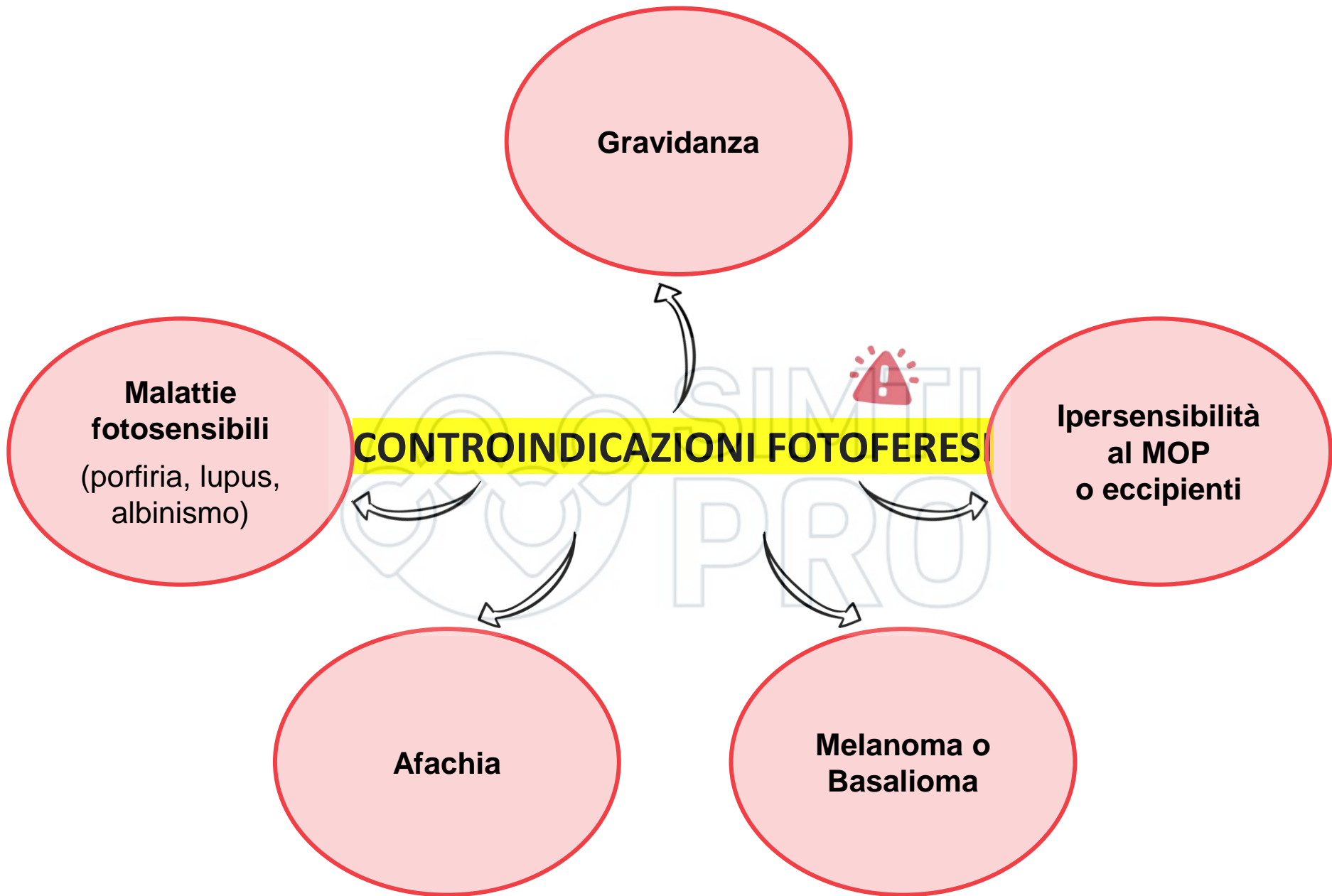
CONTROINDICAZIONI AFERESI

Anemia severa

Diarrea grave

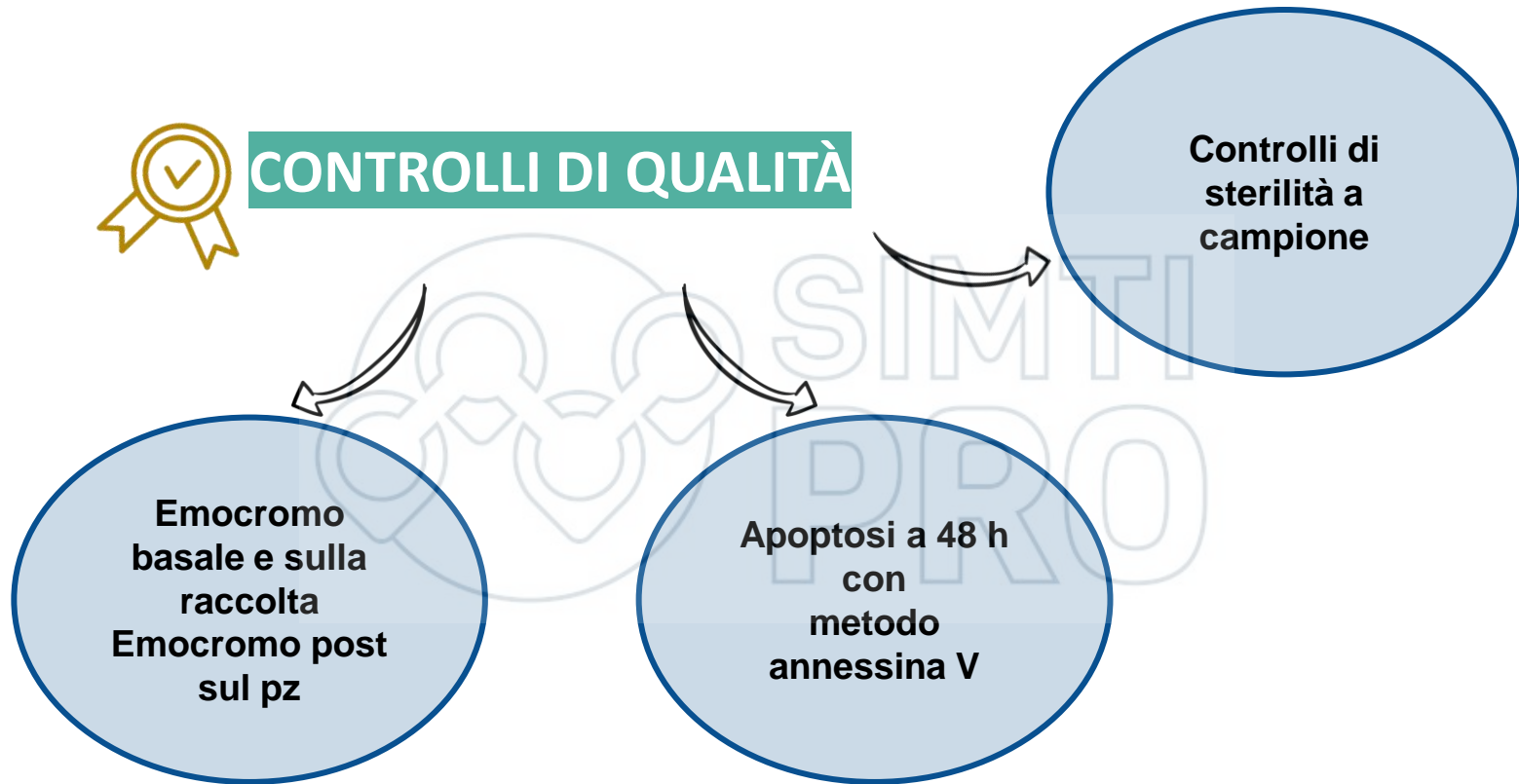
**Gravi
alterazioni
elettrolitiche**

**Piastrinopenia
($<20.10^9/L$)**





CONTROLLI DI QUALITÀ



Nostra esperienza

Unità di aferesi BDS – Città della Salute e della Scienza -Torino

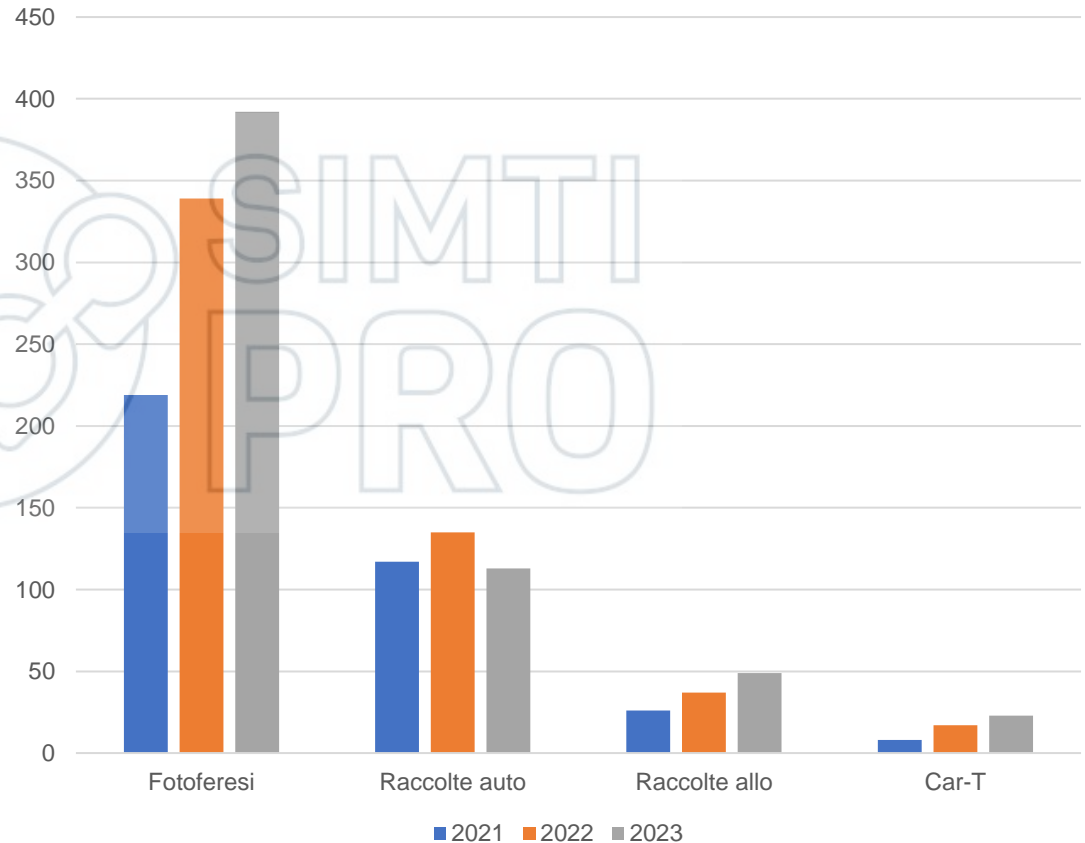
Programma Trapianti CIC 231

2 unità cliniche

1 unità aferesi

2 TE

	2021	2022	2023
Fotoferesi	219	339	392
Raccolte auto	117	135	113
Raccolte allo	26	37	49
Car-T	8	17	23



ATTIVITA' DEL NOSTRO SERVIZIO



983 PROCEDURE



55 PAZIENTI



60 CICLI DI TRATTAMENTO

18 a-GVHD

42 c-GVHD

5 PAZIENTI HANNO ESEGUITO **2** CICLI

LOCALIZZAZIONI

CUTE 56/60 (93.3%)



CAVO ORALE 29/60 (46.6%)

OCCHIO 24/66 (40%)



POLMONE 9/60 (15%)

FEGATO 9/60 (15%)



VALUTAZIONE PRELIMINARE

colloquio informativo sulla procedura e le modalità di comportamento

idoneità accessi venosi

verifica assenza di CI

programmazione delle sedute

- ❖ Giorno della fotoferesi
- ❖ Accesso in aferesi
- ❖ avvio procedura raccolta linfociti
- ❖ Stacco del prodotto
- ❖ Presa in carico del TLB del TE
- ❖ Trattamento
- ❖ Reinfusione
- ❖ TE prelievi per controllo gruppo
- ❖ Prelievi per controlli qualità

FASI DELLA FOTOFERESI

1

Raccolta linfociti

tramite separatore cellulare (1 V ematico)

2

Tempo medio

(1-2 h)

3

Diluizione a 300 ml

con SF della raccolta

4

Inserimento MOP

nel prodotto (1f 5 ml.)
fotoilluminazione

5

Reinfusione

del prodotto al paziente

PROTOCOLLO





ACCESSI VENOSI

Maggior parte
dei pazienti
VE
ANTECUBITALI

Posizionamento
di Angiojet 18G
per la
reinfusione

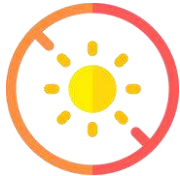
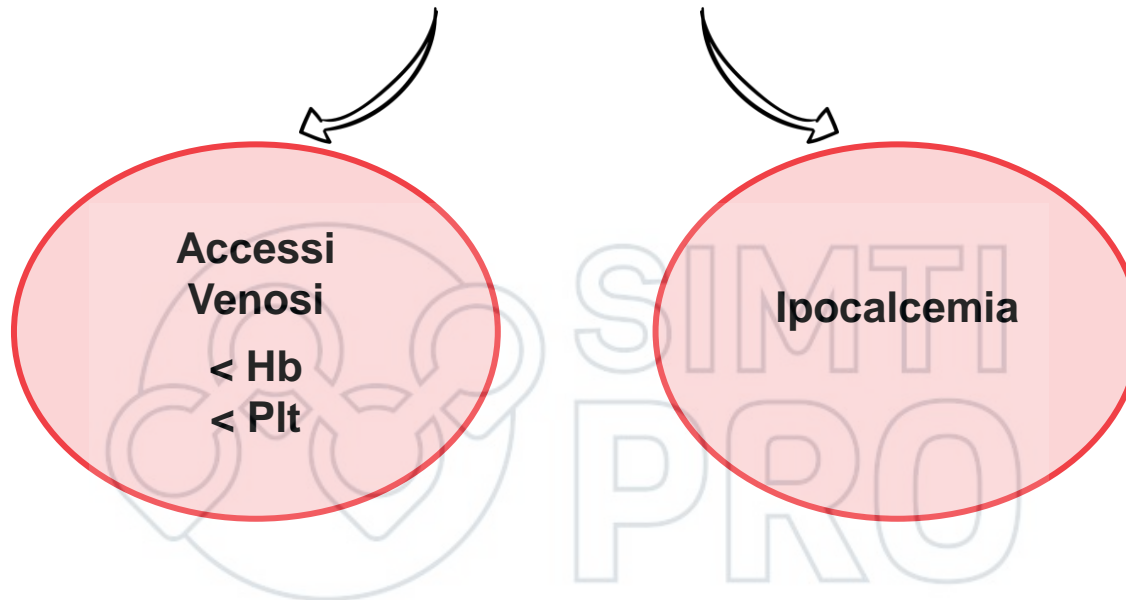
mantenuto fino al
giorno dopo

**Ago fistola per il
prelievo**

1 pz minimidline
6 pz tesio in
giugulare



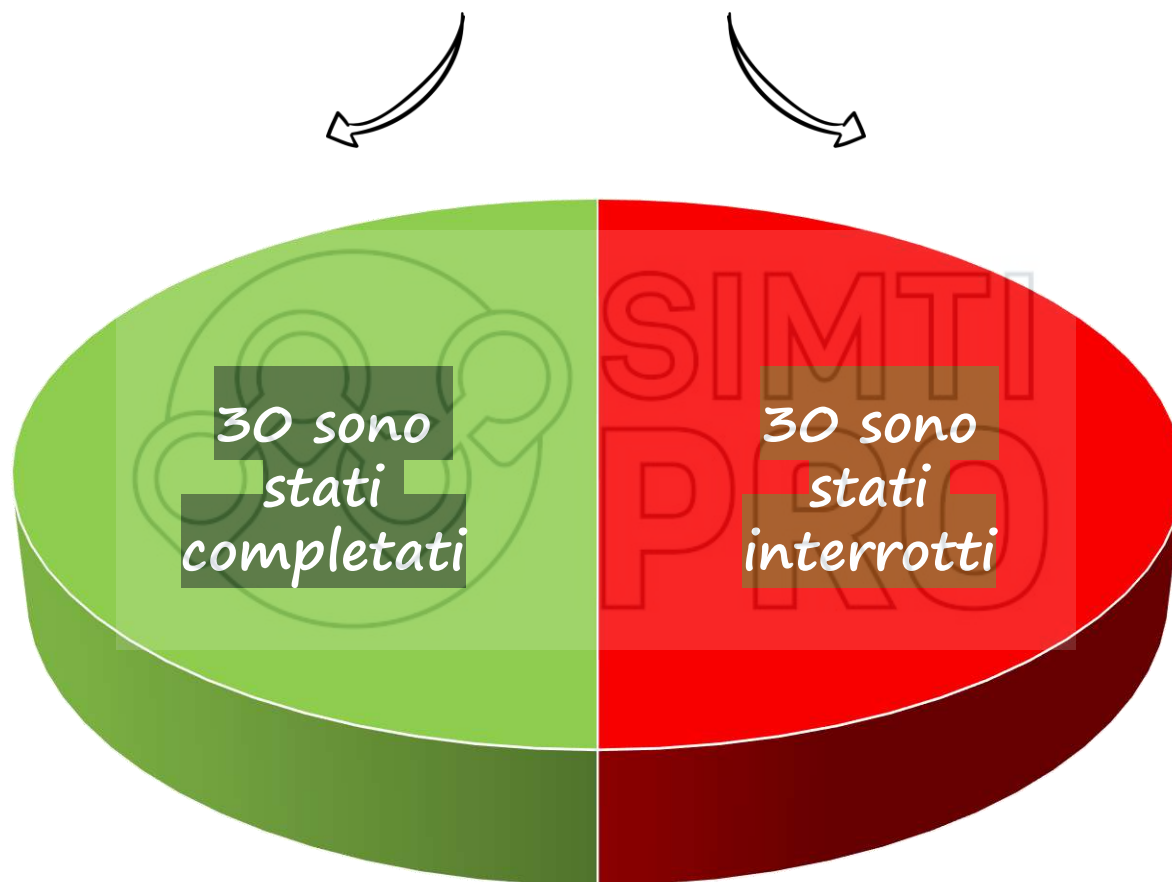
EFFETTI COLLATERALI



**Raccomandazione ai pazienti:
EVITARE L'ESPOSIZIONE SOLARE NELLE 24H
SUCCESSIVE**

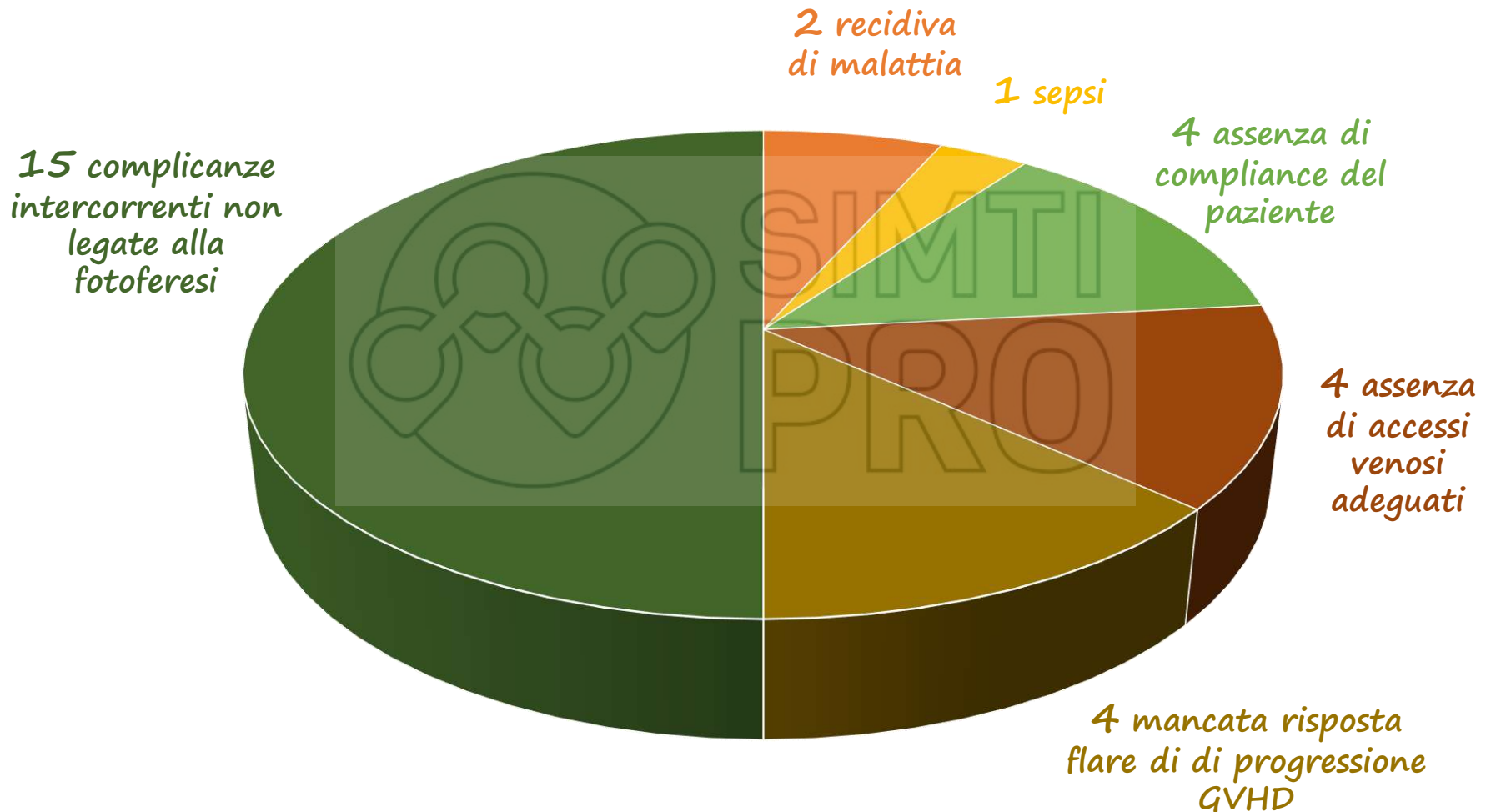
RISULTATI

60 CICLI DI TRATTAMENTO



RISULTATI

30 CICLI INTERROTTI



RISPOSTA AL TRATTAMENTO

56,65% sul totale di 55 pazienti

11 pazienti **risposta completa** a **livello cutaneo**

1 paziente **risposta completa** a **livello epatico**

23 pazienti **risposta parziale**

17 pazienti **risposta mancata**

3 pazienti **non** sono stati **valutati**

CONCLUSIONI

PUNTI DI FORZA



**Sicurezza e
tollerabilità**

**Minor numero di
infezioni rispetto ad
altre terapie**

**No evidenza di
interazioni con altri
farmaci**

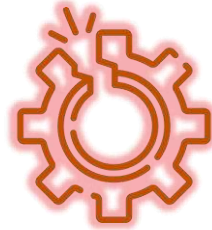
**No aumento
recidive**

**Effetti collaterali
scarsi**

**Effetto
immunomodulatorio
durevole**

CONCLUSIONI

PUNTI DI DEBOLEZZA



Effetto ritardato

Difficoltà nel valutare la risposta clinica

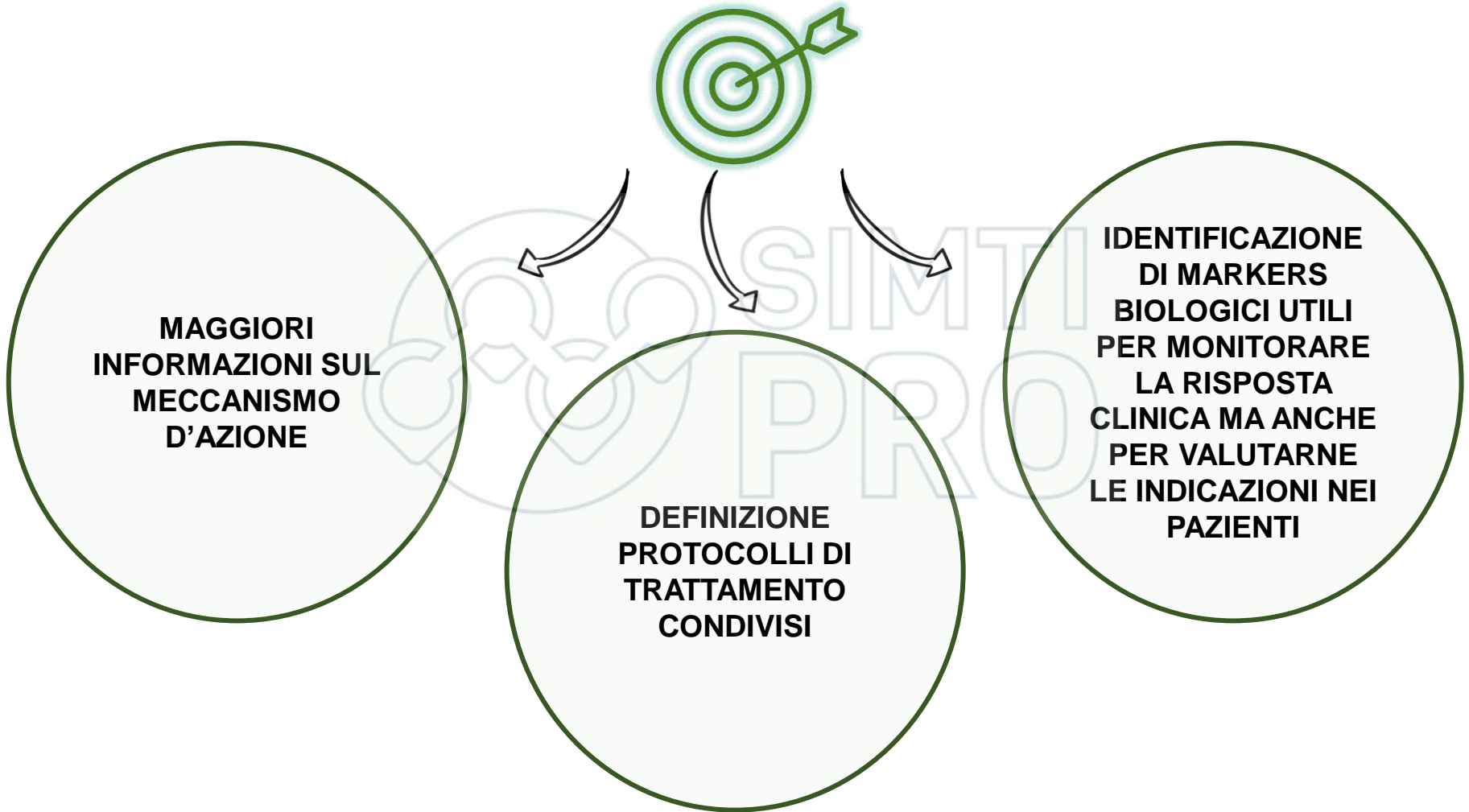
Impegno per il paziente vs durata trattamento

Accessi venosi

Mancanza di studi randomizzati

Controindicazioni

OBIETTIVI FUTURI



GRAZIE 😊

