

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*

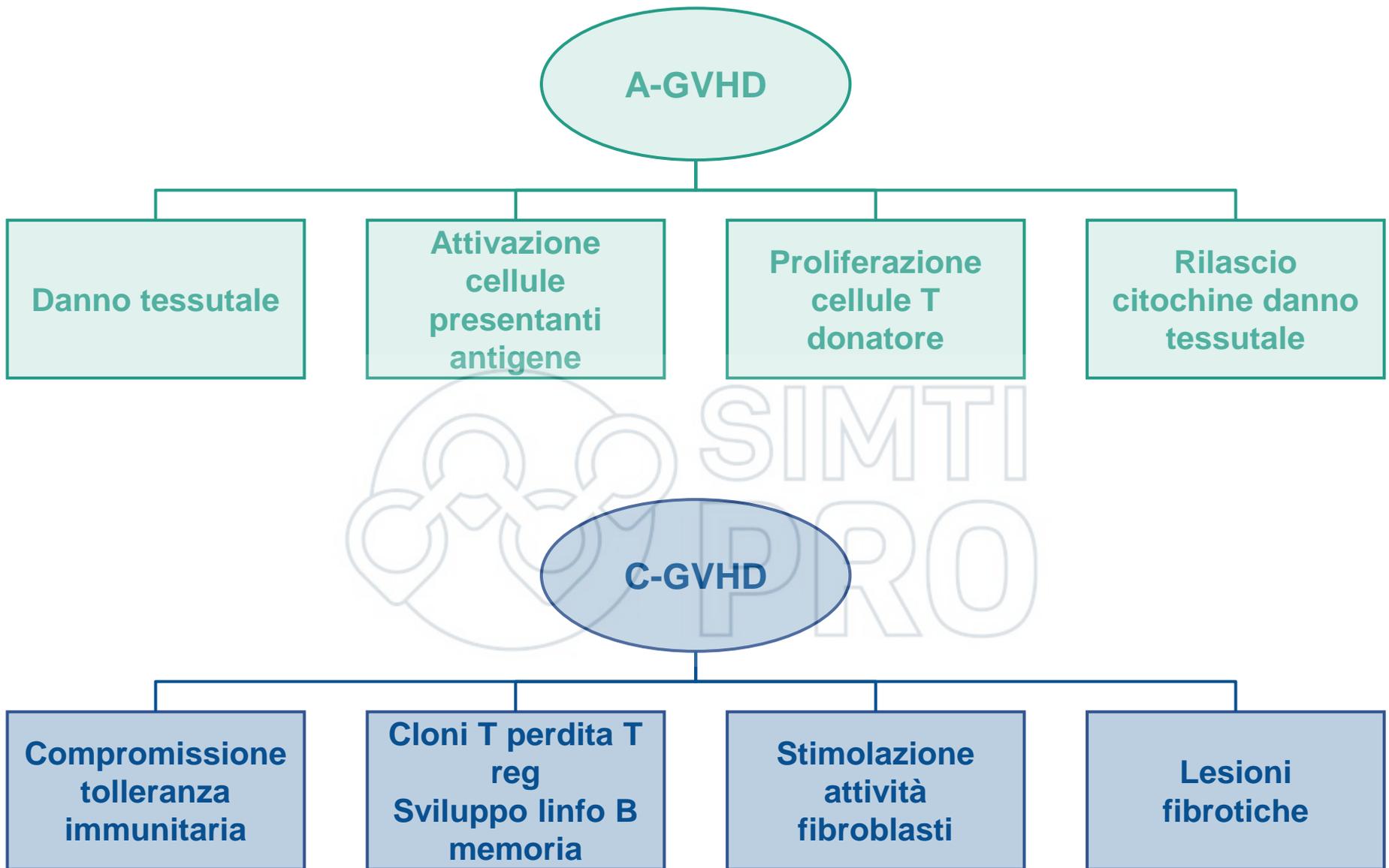
# GVHD ACUTA E CRONICA

- ❖ **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
<b>Acute GvHD</b>			
<i>Classic acute</i>	< 100 days	Yes	No
<i>Persistent recurrent, or late onset</i>	> 100 days	Yes	No
<b>Chronic GvHD</b>			
<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

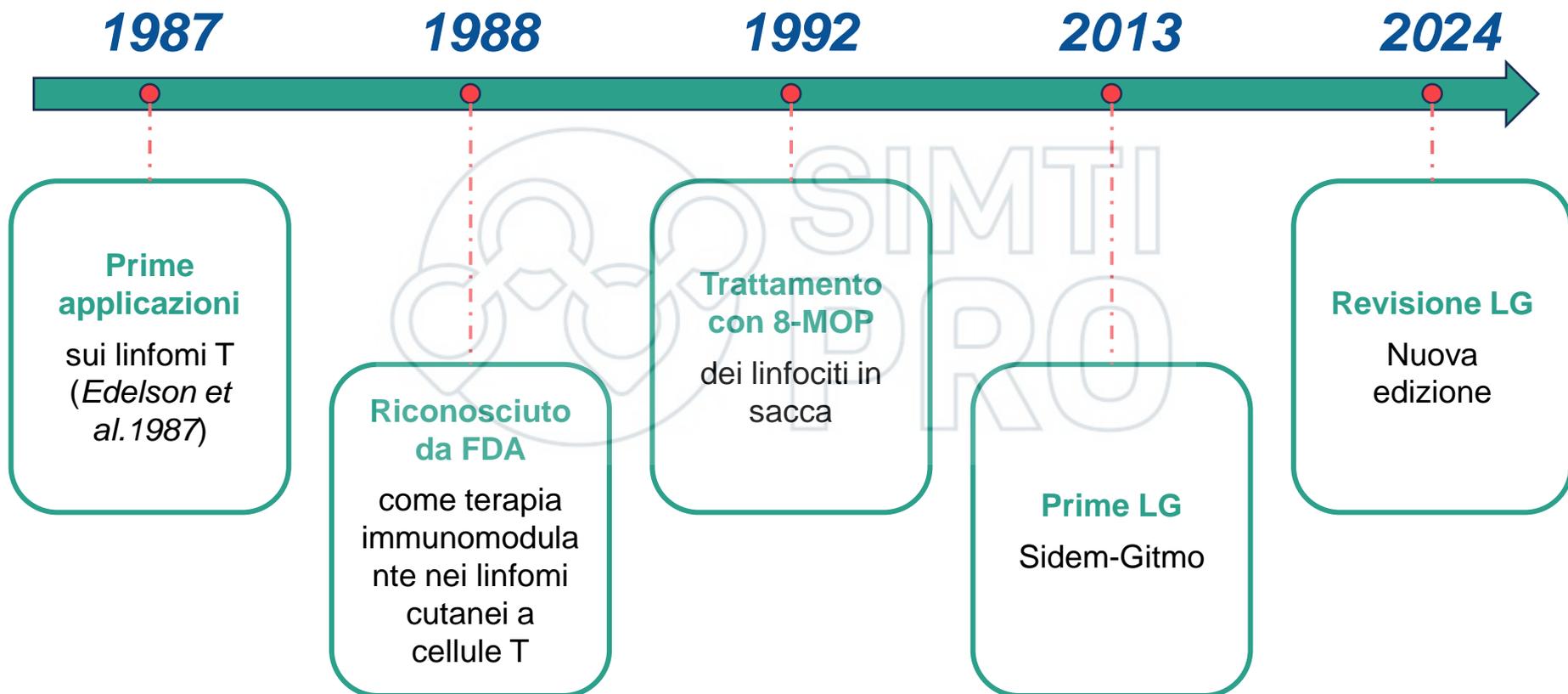
- ❖ Diverse strategie terapeutiche ma in prima scelta **terapie steroidee e immunosoppressori**
- ❖ I pazienti refrattari alla terapia di prima linea hanno diverse opzioni tra cui la **Fotoferesi**

# FOTOFERESI EXTRACORPOREA

Trattamento che consiste in:

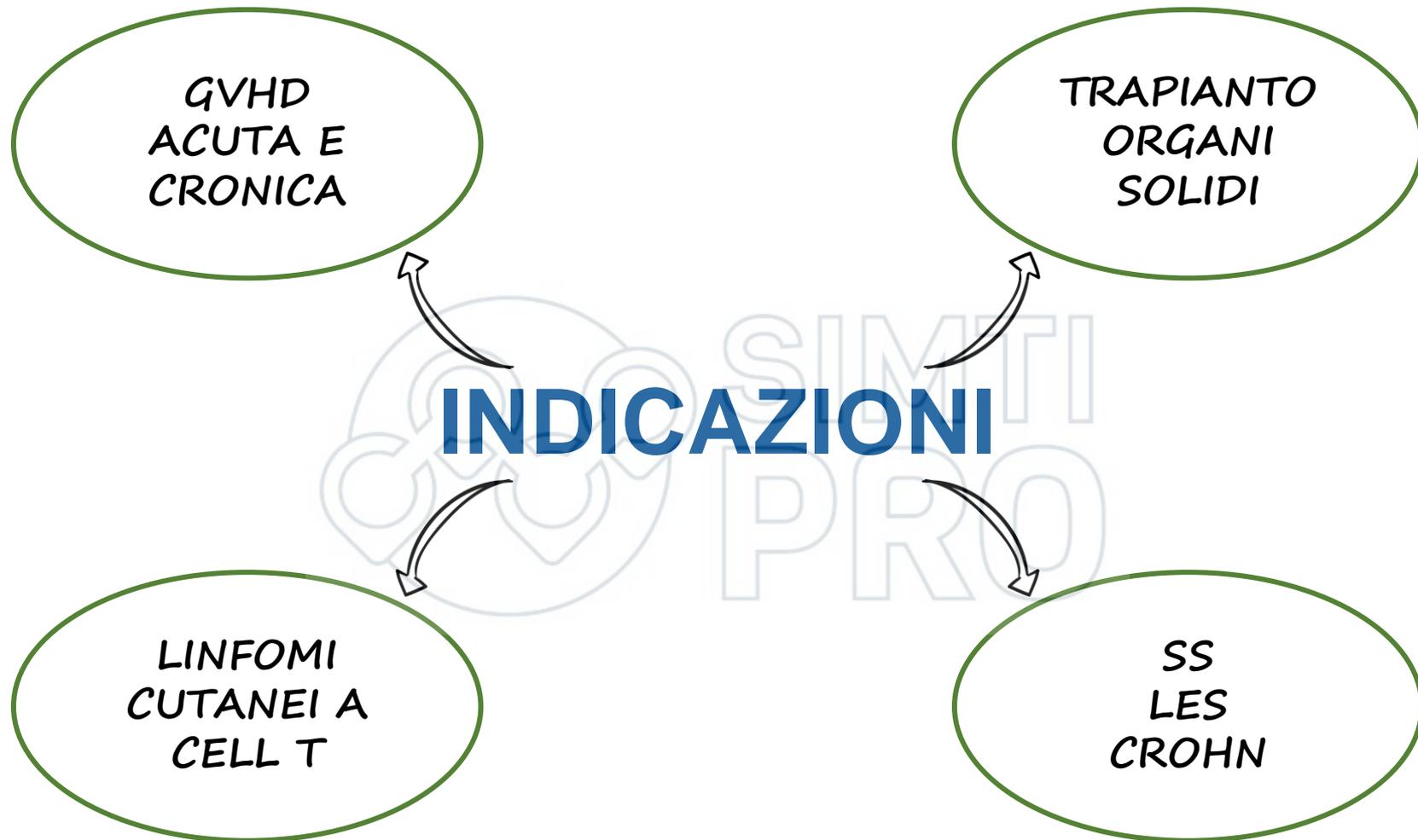
1. **Raccolta dei linfociti** in aferesi
2. **Fotoilluminazione dei linfociti** sensibilizzati con 8-MOP
3. **Reinfusione** al paziente del prodotto

# 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 <sup>11</sup>	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 <sup>12</sup>	82	NA	Skin - 37(CR- 53%) Liver-31(CR- 83%) Lung-12(CR-27%)	NA	NA	73%	42.7%	30.3%
Malagola et al <sup>13</sup>	49	Offline	NA	Mild-2 Moderate-15 Sever-15	0% 58% 33%	80%	45%	35%

E.Das-Gupta et al <sup>46</sup>	128	NA	GIT-128 Liver-128	Stage 1 and 2-101 Stages 3 and 4-27	NA	77%	87%	13%
E. Calore et al <sup>44</sup>	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 <sup>47</sup>	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 <sup>48</sup>	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 <sup>49</sup>	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 <sup>50</sup>	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 <sup>51</sup>	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 <sup>60</sup>	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 <sup>61</sup>	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 <sup>26</sup>	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 <sup>1</sup>	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**

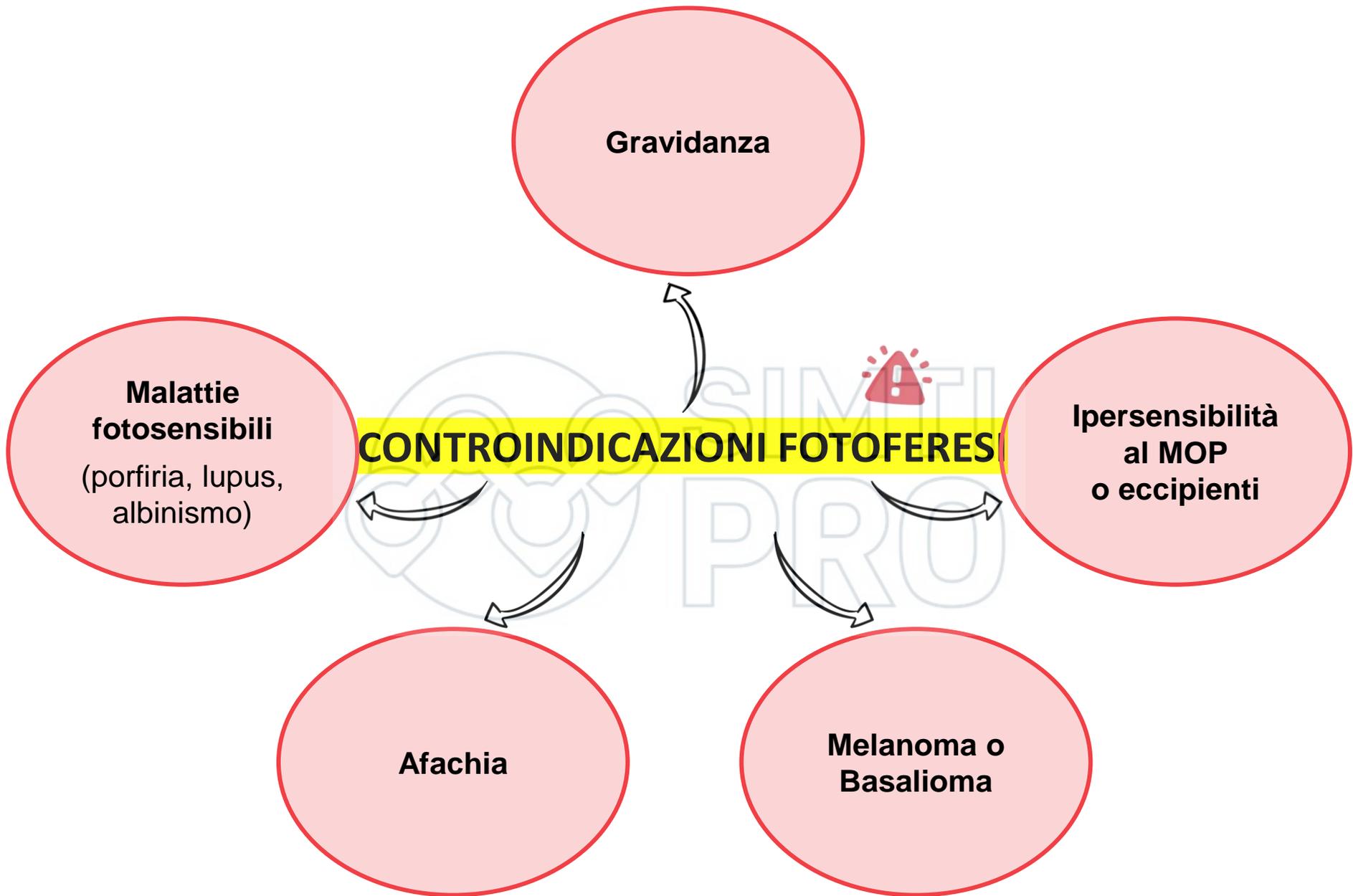
**CONTROINDICAZIONI AFERESI**

**Anemia severa**

**Diarrea grave**

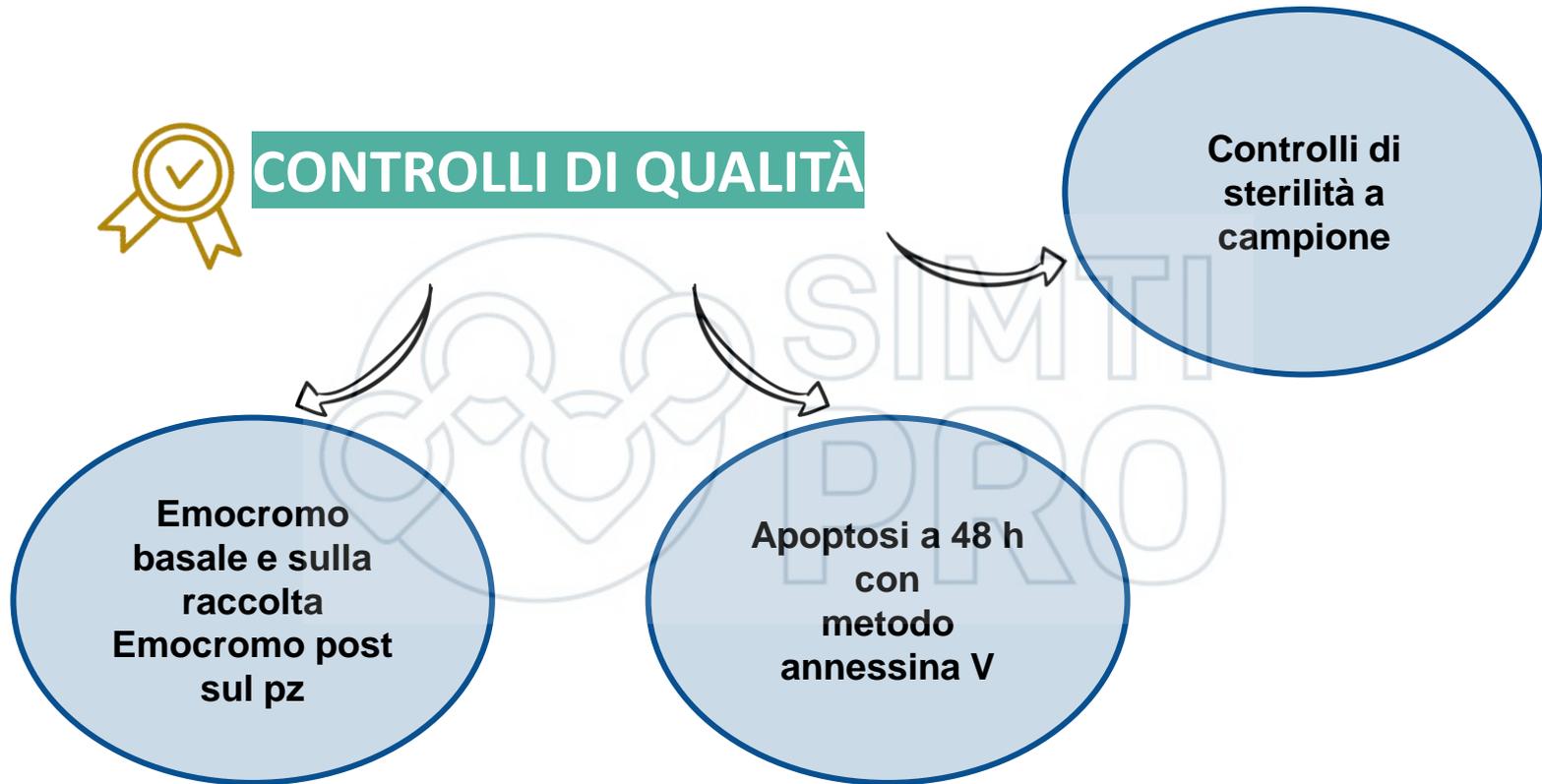
**Gravi  
alterazioni  
elettrolitiche**

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





## CONTROLLI DI QUALITÀ



# Nostra esperienza

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

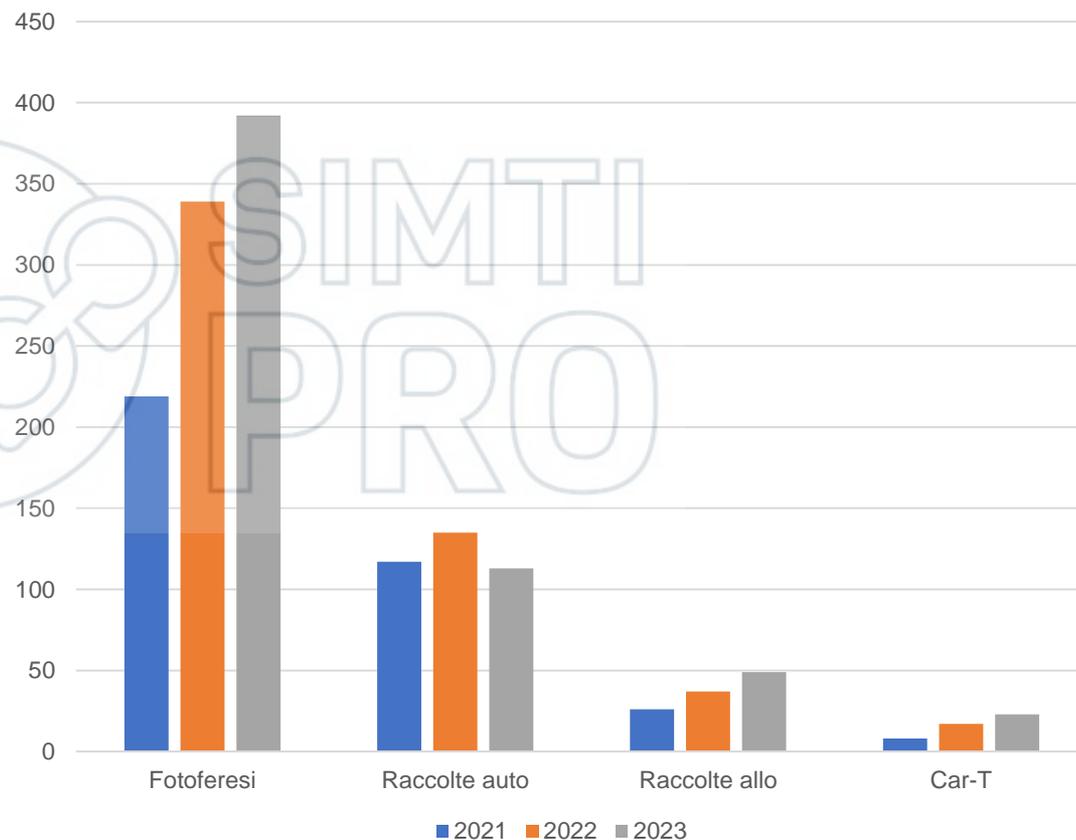
Programma Trapianti CIC 231

2 unità cliniche

1 unità aferesi

2 TE

	2021	2022	2023
<b>Fotoferesi</b>	219	339	392
<b>Raccolte auto</b>	117	135	113
<b>Raccolte allo</b>	26	37	49
<b>Car-T</b>	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

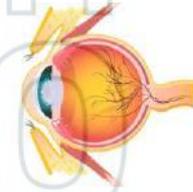
# LOCALIZZAZIONI

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**

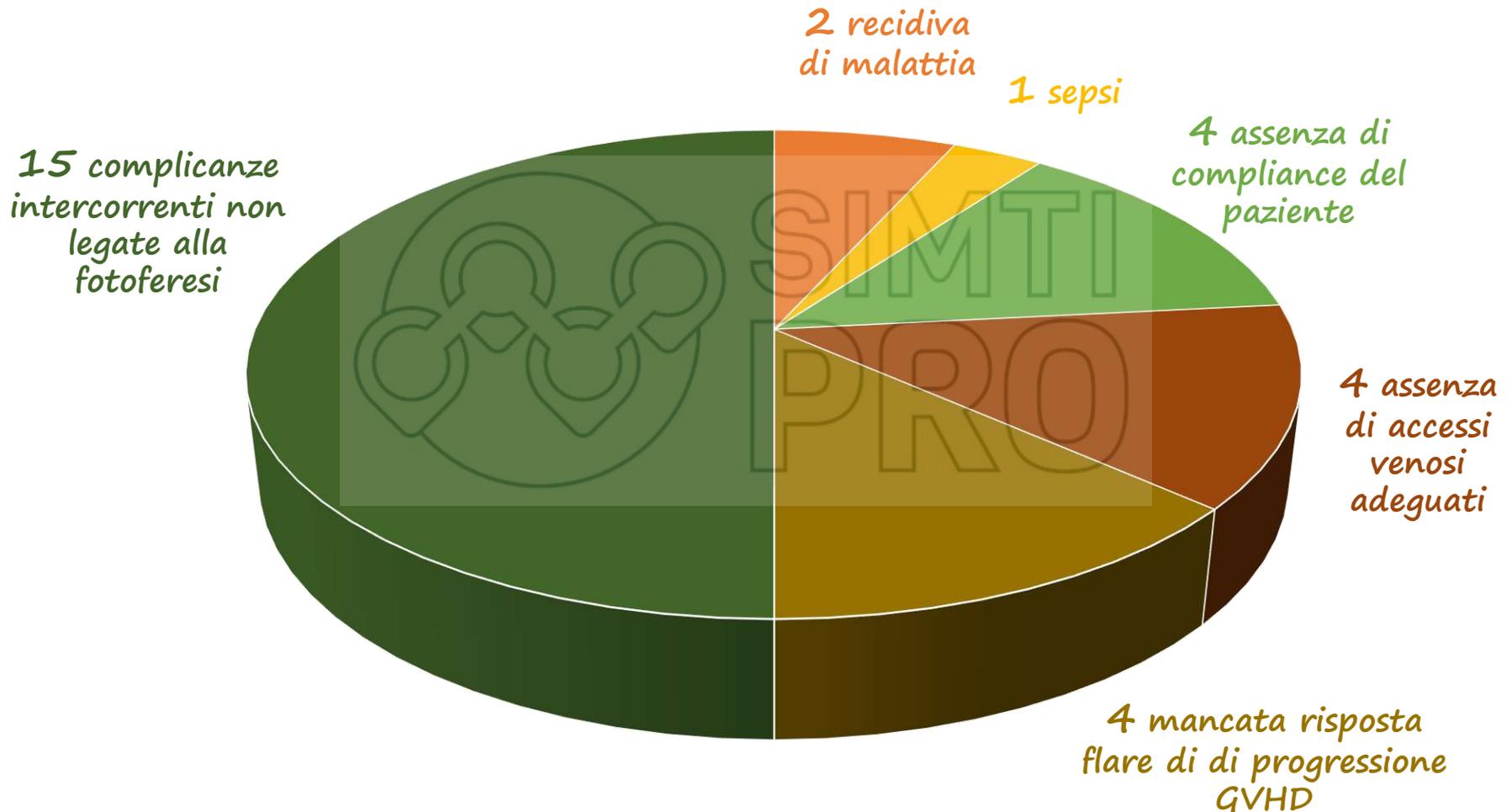
# RISULTATI

## 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**

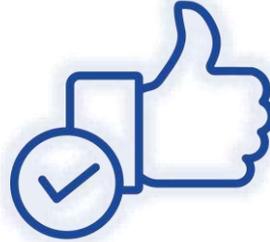
**23** pazienti **risposta parziale**

**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**

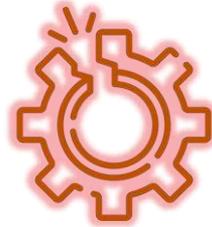
**No aumento  
recidive**

**Effetti collaterali  
scarsi**

**Effetto  
immunomodulatorio  
durevole**

# CONCLUSIONI

## PUNTI DI DEBOLEZZA



**Effetto ritardato**

**Difficoltà nel valutare la risposta clinica**

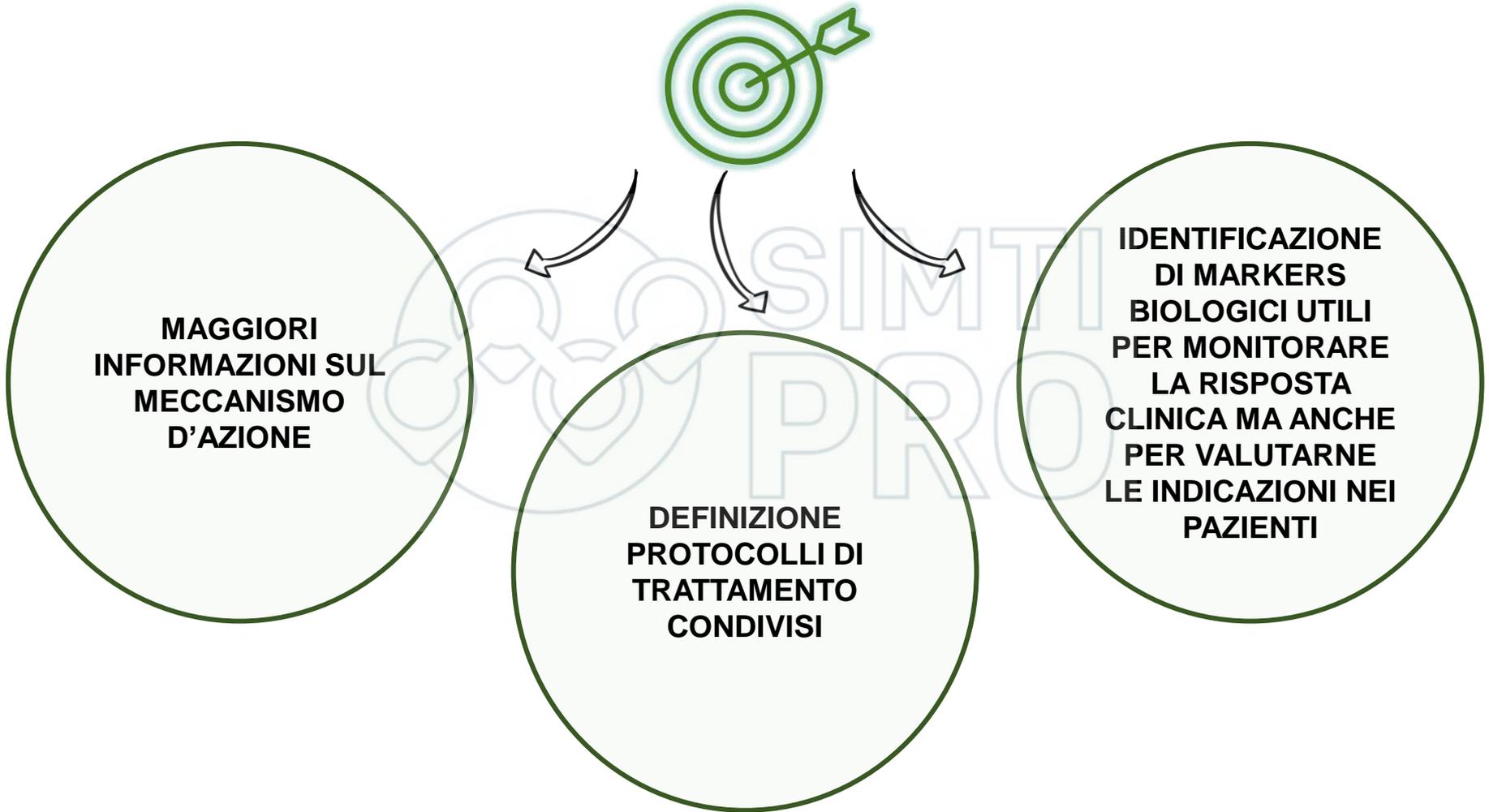
**Impegno per il paziente vs durata trattamento**

**Accessi venosi**

**Mancanza di studi randomizzati**

**Controindicazioni**

# OBIETTIVI FUTURI



**GRAZIE 😊**

