

45°

**Convegno Nazionale
di Studi di Medicina Trasfusionale**

Rimini | 29-31 maggio 2024



**Network Aferesi Terapeutica SIMTI
Lombardia**

Mariateresa Pugliano

Immunoematologia e Medicina Trasfusionale

ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda

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.*

IL CONTESTO

LA DELEGAZIONE SIMTI LOMBARDIA

Nasce da una riflessione della delegazione SIMTI di Regione Lombardia...

**cosa ci si aspetta dalla nostra Società
Scientifica?**

**Trovare un territorio comune tra professionisti di
Medicina Trasfusionale per uno scambio
INFORMATIVO E FORMATIVO
(NETWORKING)**

IL CONTESTO

LA DELEGAZIONE SIMTI LOMBARDIA

- necessità di condivisione e di incontro su tematiche di Medicina Trasfusionale che sono sempre più in rapida evoluzione, che richiedono competenze e professionalità sempre più specifiche e aggiornate che non possono che essere affrontate nel perimetro della Società Scientifica.
- bisogno di riconoscersi nella comunità dei professionisti, fare cultura e promuovere cultura partendo dagli operatori per gli operatori

FOCUS GROUP

Obiettivi:

- facilitare la condivisione ed il confronto tra i diversi SIMT dello stesso territorio per favorire scambi di esperienze professionali, di conoscenze e competenze
- raccogliere necessità e "vuoti" *dal basso*, ovvero dagli operatori sanitari e dalla pratica clinica per individuare complessità e formulare proposte operative da portare all'attenzione del direttivo della nostra Società Scientifica.
- Incentivare la cultura dello studio continuo e condividere le migliori pratiche in uso.

FOCUS GROUPS

- **IMMUNOEMATOLOGIA:** trasfusione in età neonatale e pediatrica (utilizzo delle unità fresche)
- **NAT E SIEROLOGIA:** QC interni e qualificazione biologica – standardizzazione dei protocolli
- **AFERESI TERAPEUTICA:** QC fotoaferesi, operatività eritroexchange

NETWORK AFERESI TERAPEUTICA REGIONE LOMBARDIA

 AREU



 SRC
LOMBARDIA

ASST
Spedali Civili
di Brescia

IRCCS San
Gerardo dei
Tintori di
Monza

ASST
FBF- Sacco

ASST Valle
Olona

ASST
Cremona

ASST GOM
Niguarda

ASST Papa
Giovanni
XXIII di
Bergamo

IRCCS
Ospedale
Maggiore
Policlinico di
Milano

ASST
Mantova

ASST ASST
Policlinico S.
Matteo di
Pavia

IRCCS
Istituto
Nazionale
dei Tumori

ASST Sette
Laghi

ASST
Modena

ASST
Lariana

PROCEDURE AFERETICHE REGIONE LOMBARDIA

| PROCEDURE AFERETICHE EFFETTUATE NEI SIMT | 2022 | 2021 | 2020 |
|---|--------------|--------------|--------------|
| Plasmaferesi | 2.213 | 2.264 | 1.947 |
| Filtrazione a cascata | 58 | 59 | 71 |
| Reofiltrazione | - | - | - |
| Filtrazione selettiva | - | - | 15 |
| LDL aferesi | 28 | 45 | 60 |
| Leucaferesi riduttiva | 30 | 8 | 15 |
| Piastrinoferesi riduttiva | - | 2 | - |
| Eritroferesi riduttiva | 147 | 180 | 218 |
| Eritroexchange | 231 | 208 | 175 |
| Fotoferesi | 2.430 | 2.817 | 2.587 |
| TOTALE Aferesi Terapeutiche | 5.137 | 5.583 | 5.088 |

Registro Regionale Sangue e Plasma – Anno 2022 SRC LOMBARDIA

NETWORK AFERESI TERAPEUTICA REGIONE LOMBARDIA

Attraverso un sondaggio sono stati scelti 2 dei temi più menzionati:

1. QC ECP

2. ERITROEXCHANGE nella drepanocitosi

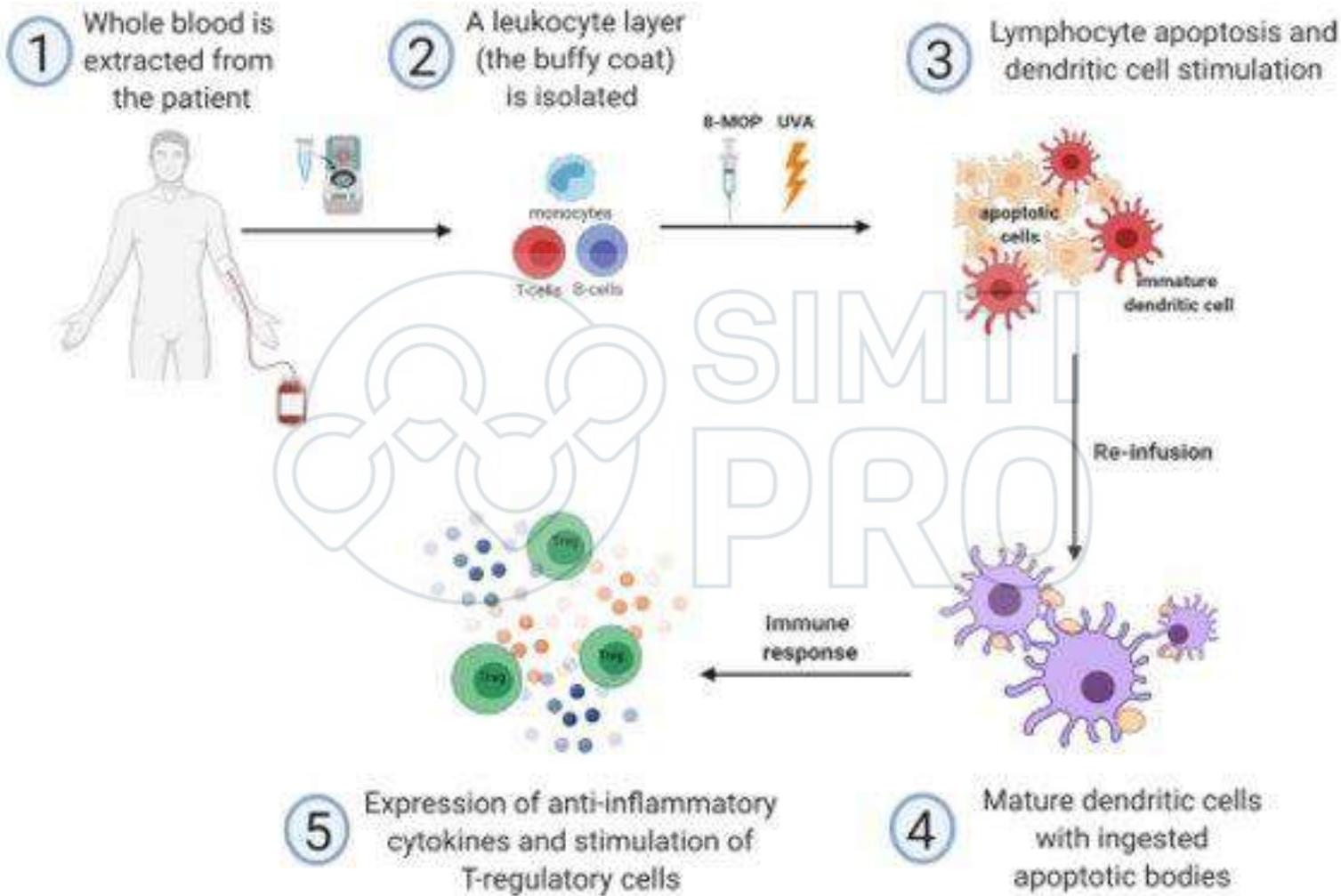
NETWORK AFERESI TERAPEUTICA REGIONE LOMBARDIA

1.QC ECP

2.ERITROEXCHANGE nella
drepanocitosi



FOTOCHEMIOTERAPIA EXTRACORPOREA



Slomovich S., Clinical Transplantation. 2021

ECP... NON SOLO GvHD



Minireview

The use of extracorporeal photopheresis in solid organ transplantation—current status and future directions

Markus J. Barten^{1,*}, Andrew J. Fisher², Alexandre Hertig³

¹ Department of Cardiovascular Surgery, University Heart and Vascular Center Hamburg; University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

² Transplant and Regenerative Medicine Group, Translational and Clinical Research Institute, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, United Kingdom

³ Department of Nephrology, University Versailles Saint Quentin, Foch Hospital, Suresnes, France

Rigetto acuto:

- Cuore: 12-25%
- Fegato: 15-25%
- Rene: 3-12%
- Polmone: 27%



The Journal of
Heart and Lung
Transplantation
<http://www.jhlonline.org>



The International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) guidelines for the care of heart transplant recipients

*Recurrent or resistant acute cellular rejection that occurs after treatment with CS and cytolytic immunosuppressive therapy and optimization of the patient's maintenance immunosuppressive regimen can be treated with photopheresis or total lymphoid irradiation **Class IIa, Level of Evidence: B***

ECP

105
pazienti

European multicenter study on the real-world use and clinical impact of extracorporeal photopheresis after heart transplantation

Markus J. Barten, MD,^a Balázs Sax, MD,^b Simon Schopka, MD,^c Cristiano Amarelli, MD,^d Eric Epailly, MD,^e Benedetta Natali, MD,^f Tímea Teszák, MD,^b Johannes Gökler, MD,^g Kathrin Borchert, MPH,^h and Andreas Zuckermann, MD^g

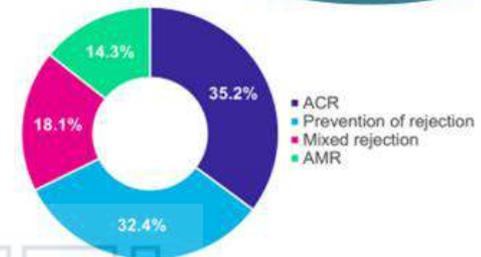


Figure 1 Reasons to start ECP treatment.

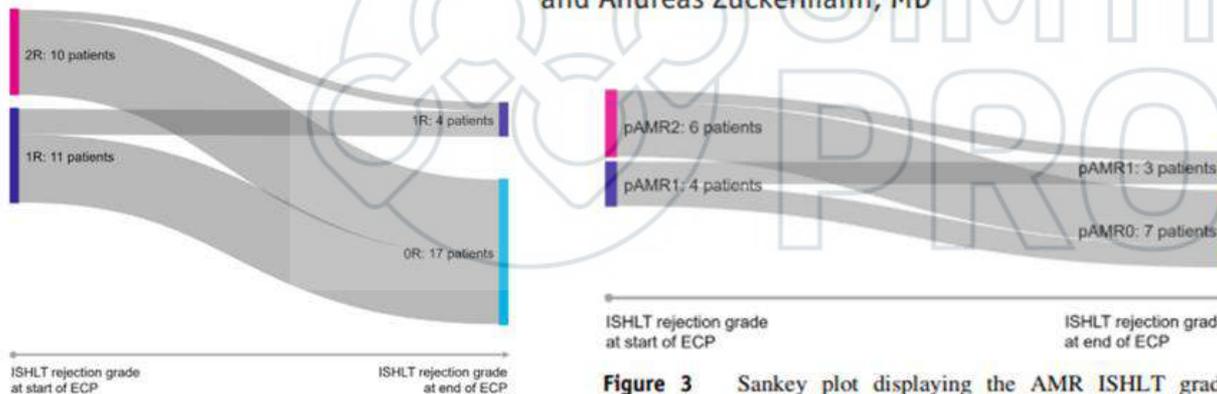


Figure 2 Sankey plot displaying the ACR ISHLT grade development from start to end of ECP treatment in the ACR and mixed rejection subgroups.

92% pts with ISHLT rejection score improvement

88% pts in the prevention group with rejection free survival despite CNI reduction.

Figure 3 Sankey plot displaying the AMR ISHLT grade development from start to end of ECP treatment in the AMR and mixed rejection subgroups.



FOTOCHEMIOTERAPIA EXTRACORPOREA

Gli studi clinici dell'ultimo decennio suggeriscono che l'ECP può avere un ruolo nella terapia del rigetto di organo solido grazie al suo effetto immunomodulatorio **non immunosoppressivo**:

- non è associata ad un aumento del rischio infettivo
- permette di ridurre l'intensità dell'immunosoppressione con CNI e steroidi
- non è associata a depressione midollare
- non causa effetti negativi secondari su altri organi
- non si associa ad aumentata incidenza di neoplasie secondarie
- Può essere utilizzata come terapia long-term

NETWORK AFERESI TEAPEUTICA

QC FOTOAFERESI OFF-LINE

HEMAPHERESIS

“Best practice” for extracorporeal photopheresis in acute and chronic graft-versus-host disease by Societa' Italiana di Emaferesi and Manipolazione Cellulare and Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo: a national survey to ascertain its degree of application in Italian transplant centers

Luca Pierelli,^{1,2} Alberto Bosi,^{3,4} and Attilio Olivieri^{5,6}

Question 16: How should ECP quality be monitored?

Recommendations. According to European Guidelines for minimal cell manipulation (Directive 2006/86/EC; Regulation 1394/2007/EC), off-line procedure should be performed in a Class A laminar-air-flow cabinet located in a Class D laboratory. During off-line procedures, cultures of the product for aerobic and anaerobic bacteria and fungi should be done immediately before reinfusion into the patient. Sterility controls before the introduction of 8-MOP are encouraged at least in two nonconsecutive off-line procedures of each therapeutic course. A functional test showing the induction of lymphocyte apoptosis by 8-MOP should be performed to validate the procedure (either off-line or in-line). We suggest performing such a functional test in each enrolled patient during the first two sessions except when a change in disposable set or drug lot occurs or in the presence of a major change in ECP procedure (change of blood cell separator, UVA illuminator, and drug during each ECP therapeutic cycle). The procedure validation should be assessed by evaluating the number of nonviable lymphocytes as 7-aminoactinomycin-positive CD3+ cells by using flow cytometry within 72 to 96 hr from the completion of the procedure.

- 12 (50%) centers responded with a total agreement.
- 9 (37%) centers reported a partial agreement; they do not assess biologic activity of ECP at least in the first procedures of each therapeutic cycle and two of them also do not perform sterility tests in case of off-line ECP procedures.
- 3 (13%) centers disagreed; they do not perform any QCs and they manage products obtained from off-line procedures outside a proper processing laboratory, omitting European and national directives for minimal cell manipulations.

NETWORK AFERESI TEAPEUTICA

QC FOTOAFERESI OFF-LINE

HEMAPHERESIS

“Best practice” for extracorporeal photopheresis in acute and chronic graft-versus-host disease by Societa' Italiana di Emaferesi and Manipolazione Cellulare and Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo: a national survey to ascertain its degree of application in Italian transplant centers

Luca Pierelli,^{1,2} Alberto Bosi,^{3,4} and Attilio Olivieri^{5,6}

Question 16: How should ECP quality be monitored?

Recommendations. According to European Guidelines for minimal manipulation (Directive 2006/86/EC; Regulation 1394/2007/EC), off-line procedure should be performed in a Class A laminar-air-flow hood or in a Class D laboratory. During off-line procedures, cultures of the product for aerobic and anaerobic bacteria and fungi should be performed immediately before reinfusion into the patient. Sterility controls before the introduction of 8-MOP are encouraged. No more than two consecutive off-line procedures of each therapeutic course. A functional test showing the induction of lymphocyte apoptosis should be performed to validate the procedure (either off-line or in-line). We suggest performing such a functional test on the first patient during the first two sessions except when a change in disposable set or drug lot occurs or in the presence of a change in ECP procedure (change of blood cell separator, UVA illuminator, and drug during each ECP therapeutic cycle). The validation should be assessed by evaluating the number of nonviable lymphocytes as 7-aminoactinomycin-positive cells using flow cytometry within 72 to 96 hr from the completion of the procedure.

- 12 (50%) centers responded that they do not assess biologic activity of ECP at least in the first procedures of each therapeutic cycle and two centers perform sterility tests in case of off-line ECP procedures.
- 9 (37%) centers do not perform any QCs and they manage products obtained from off-line procedures outside a proper processing laboratory according to European and national directives for minimal cell manipulations.

NO CONSENSUS

NETWORK AFERESI TEAPEUTICA

QC FOTOAFERESI OFF-LINE

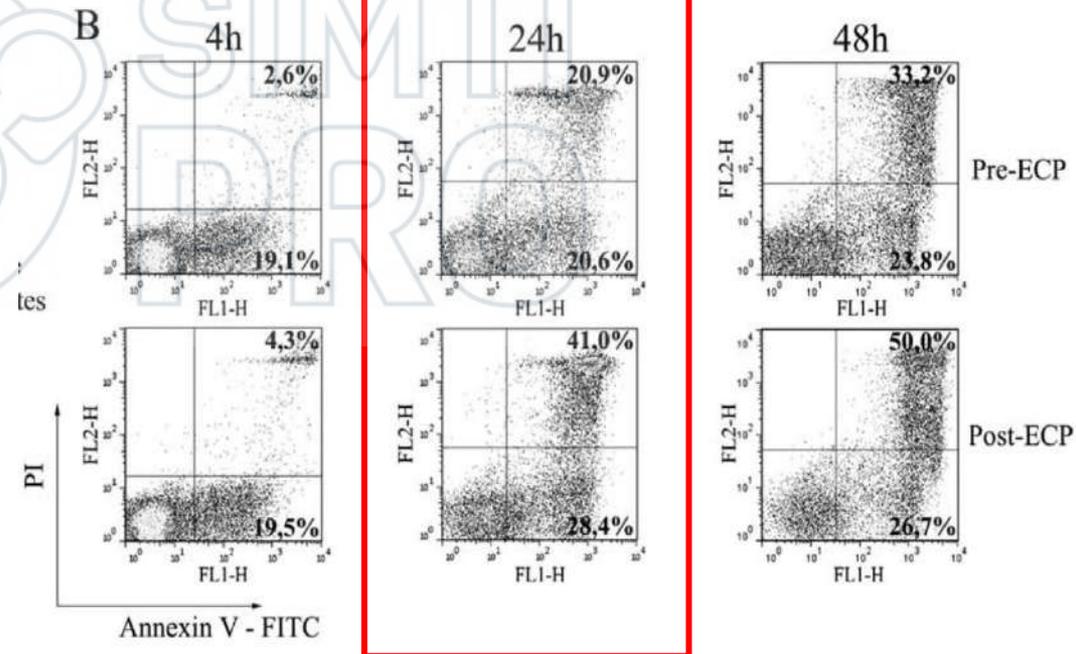
1. Studio apoptosi (annessina V e propidio ioduro) - incubatore a CO₂ + citofluorimetro
1. Test di inibizione della proliferazione linfocitaria con mitogeni (sec. Evrard et al.) – incubatore a CO₂ + competenze di manipolazione cellulare e utilizzo dei mitogeni + citofluorimetro

NETWORK AFERESI TEAPEUTICA QC FOTOAFERESI OFF-LINE

Journal of Clinical Apheresis 30:162-170 (2015)

Biological Quality Control for Extracorporeal Photochemotherapy: Assessing Mononuclear Cell Apoptosis Levels in ECP Bags of Chronic GvHD Patients

Francesca Taverna,^{1*} Paola Coluccia,^{1†} Flavio Arienti,¹ Annalisa Birolini,¹ Laura Terranova,¹
Arabella Mazzocchi,¹ Francesca Rini,² Luigi Mariani,³ Cecilia Melani,⁴ and Fernando Ravagnani¹



QC FOTOAFERESI

PROPOSTA NETWORK AFERESI TERAPEUTICA

- Studiare **solo apoptosi** (annexV e PI) a 4h e 24 h dei **linfociti da aferesi pre-trattamento** (8-MOP + UVA) e post-trattamento.
- Valutare il Δ di apoptosi pre-trattamento vs post trattamento a 4 e 24h
- Target: Δ pre vs post $\geq 50\%$
- Validare la metodica confrontandola con il gold standard

NETWORK AFERESI TERAPEUTICA REGIONE LOMBARDIA

1.QC ECP

2.ERITROEXCHANGE nella
drepanocitosi

EWITROEXCHANGE NELLA DREPANOCITOSI

Qualche numero...

In Italia ci sono 3.727.706 stranieri regolarmente registrati (non UE)

- 1.080.184 dall'Africa (29%)
- 343.805 Africa Occidentale (99.630 dalla Nigeria)
→67.162 minori
- In Lombardia sono registrati 1.142.606 stranieri di cui il 25.4% (290.215) africani
- Circa 1800 drepanocitici in Italia (compresi cittadini italiani in Calabria e Sicilia)

www.osservatoriomalattierare.it

www.istat.it

EWITROEXCHANGE NELLA DREPANOCITOSI

- SCD è la più comune malattia ereditaria del mondo
- E' la causa più comune di morte nella fascia di età 5-14 anni
- Pazienti con SCD in progressivo incremento a causa di:
 - flussi migratori
 - potenziamento delle capacità diagnostiche (screening universale – non ancora in Italia)
 - Aumento dell'età media

Tuttavia è una patologia negletta e *sfortunata...*

The Lancet Haematology Commission 2023

NETWORK AFERESI TEAPEUTICA

DREPANOCITOSI – TERAPIE FARMACOLOGICHE

- 1980s: **idrossiurea**
- 2017: **L- glutamina** per adulti e bambini - riduzione VOC vs placebo
- 2019: **voxelotor** - inibitore polimerizzazione dell'HbS con aumento Hb e riduzione emolisi
- 2020: **crizanlizumab** – inibitore P-selectina che riduceva significativamente le VOC vs placebo.

NETWORK AFERESI TEAPEUTICA

DREPANOCITOSI – TERAPIE FARMACOLOGICHE

LA STORIA DI CRIZANLIZUMAB...

- nello studio SUSTAIN crizanlizumab riduceva significativamente le VOC vs placebo.
- Nel 2020 EMA approva la rimborsabilità ma a condizione che uno studio di fase III (STAND) confermasse i dati
- Gennaio 2023: i risultati dello studio STAND non confermano quelli dello studio registrativo, anzi documentano una maggiore incidenza di eventi avversi (dati non ancora pubblicati)
- Maggio 2023: EMA revoca a Crizanlizumab l'autorizzazione alla rimborsabilità

NETWORK AFERESI TEAPEUTICA DREPANOCITOSI

Ci sono pochissime terapie che *modificano* la malattia...

- Solo una piccola quota di pazienti è candidabile a HSCT
- La terapia genica resterà non accessibile in Europa ancora per molto tempo (costi non sostenibili)
- Le uniche armi a disposizioni dopo il ritiro di Crizanlizumab sono rimaste l'**idrossiurea** e le **eritroexchange**

NETWORK AFERESI TEAPEUTICA

ERITROEXCHANGE NELLA DREPANOCITOSI

CLINICAL GUIDELINES

 Check for updates
 blood advances

American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: transfusion support

Stella T. Chou,¹ Mouaz Alsawas,² Ross M. Fasano,³ Joshua J. Field,⁴ Jeanne E. Hendrickson,^{5,6} Jo Howard,^{7,8} Michelle Kameka,⁹ Janet L. Kwiatkowski,¹ France Pirenne,¹⁰ Patricia A. Shi,¹¹ Sean R. Stowell,³ Swee Lay Thein,¹² Connie M. Westhoff,¹³ Trisha E. Wong,¹⁴ and Elie A. Akl¹⁵

¹Division of Hematology, Children's Hospital of Philadelphia, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Philadelphia, PA; ²Mayo Clinic Evidence-Based Practice Research Program, Mayo Clinic, Rochester, MN; ³Center for Transfusion and Cellular Therapy, Department of Pathology and Laboratory Medicine, Emory University School of Medicine, Atlanta, GA; ⁴Department of Medicine, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI; ⁵Department of Laboratory Medicine and ⁶Department of Pediatrics, Yale University School of Medicine, New Haven, CT; ⁷Department of Haematological Medicine, King's College London, London, United Kingdom; ⁸Department of Haematology, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, United Kingdom; ⁹Nicole Wertheim College of Nursing and Health Sciences, Florida International University, Miami, FL; ¹⁰INSERM-U955, Laboratory of Excellence, French Blood Establishment, Créteil, France; ¹¹New York Blood Center, New York, NY; ¹²Sickle Cell Branch, National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD; ¹³Laboratory of Immunohematology and Genomics, New York Blood Center, New York, NY; ¹⁴Division of Hematology/Oncology, Department of Pediatrics, Oregon Health and Science University, Portland, OR; and ¹⁵Department of Internal Medicine, American University of Beirut, Beirut, Lebanon

NETWORK AFERESI TEAPEUTICA

DREPANOCITOSI – TERAPIA AFERETICA

QUESTIONI APERTE SULL'ERITREXCHANGE

- Manuale vs automatizzato (quale in urgenza? Quale in cronico? Patient tailored?)
- URGENZA: VOC diverso da STROKE
- Chi e dove?
- Quanto? Manuale = automatizzato?
- Quali GRC? Cosa fare nei pazienti con alloimmunizzazione?
- Monitoraggio efficacia e follow up

NETWORK AFERESI TEAPEUTICA

DREPANOCITOSI – OBIETTIVI

- Identificare percorsi di diagnosi, cura e follow up con delle basi comuni anche se declinate sulle diverse realtà aziendali
- Delineare la gestione delle urgenze dal PS alla sala aferesi
- Descrivere gli elementi tecnici essenziali per procedere ad eritroexchange manuale ed automatizzata
- Gestione trasfusionale: dove reperire GRC in caso di pazienti con fenotipi rari e/o alloimmunizzazione (il ruolo della Banca Rari)
- Gestione e prevenzione delle complicanze: reazioni trasfusionali tardive e sindrome iperemolitica (chi le sa riconoscere e chi le gestisce).

NETWORK AFERESI TEAPEUTICA

CONCLUSIONI

- Il bisogno di condivisione è un valore primario della nostra professione
- Essere consapevoli delle proprie competenze e saper riconoscere quelle degli altri
- Essere consapevole dei propri limiti ed essere disposti a *confutarsi e confutare*
- Lo studio e l'aggiornamento continuo costituiscono uno dei mezzi di promozione della cultura
- La costituzione di gruppi di professionisti **SUL TERRITORIO** permette di conoscere il vicino di casa, le sue competenze e indirizzare il paziente alle cure migliori.

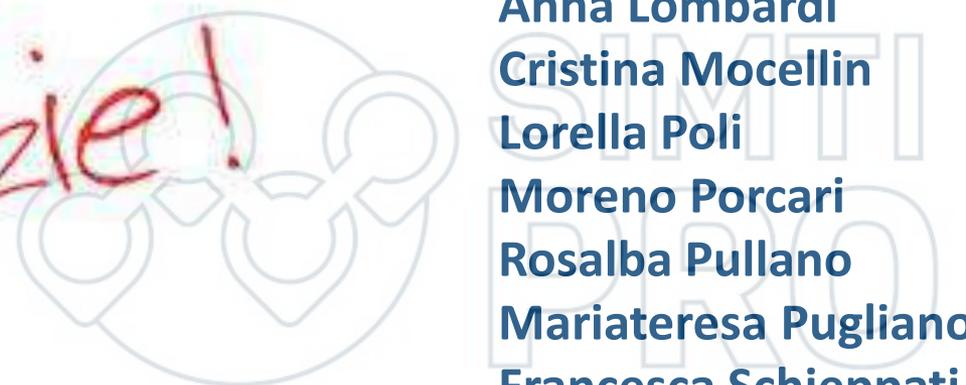
NETWORK AFERESI TEAPEUTICA

TAKE HOME MESSAGE

FARE RETE PER CURARE



Grazie!



Alessandro Aloni
Valentina Baldini
Maria Cristina Carraro
Paola Coluccia
Ornella Consolandi
Emilio Ferrari
Erika Lo Giudice
Anna Lombardi
Cristina Mocellin
Lorella Poli
Moreno Porcari
Rosalba Pullano
Mariateresa Pugliano
Francesca Schieppati
Vincenzo Saturni
Gianluca Viarengo
Matteo Zani

Ivo Beverina
Silvano Rossini