



Pediatric Photopheresis

Dr. Tekin Aksu
Hacettepe Üniversitesi
Çocuk Hematoloji Bilim Dalı
23 Kasım 2019

Ekstrakorporeal fotoferez

- Tanım
- Etki mekanizması
- Endikasyonları
- Komplikasyonları

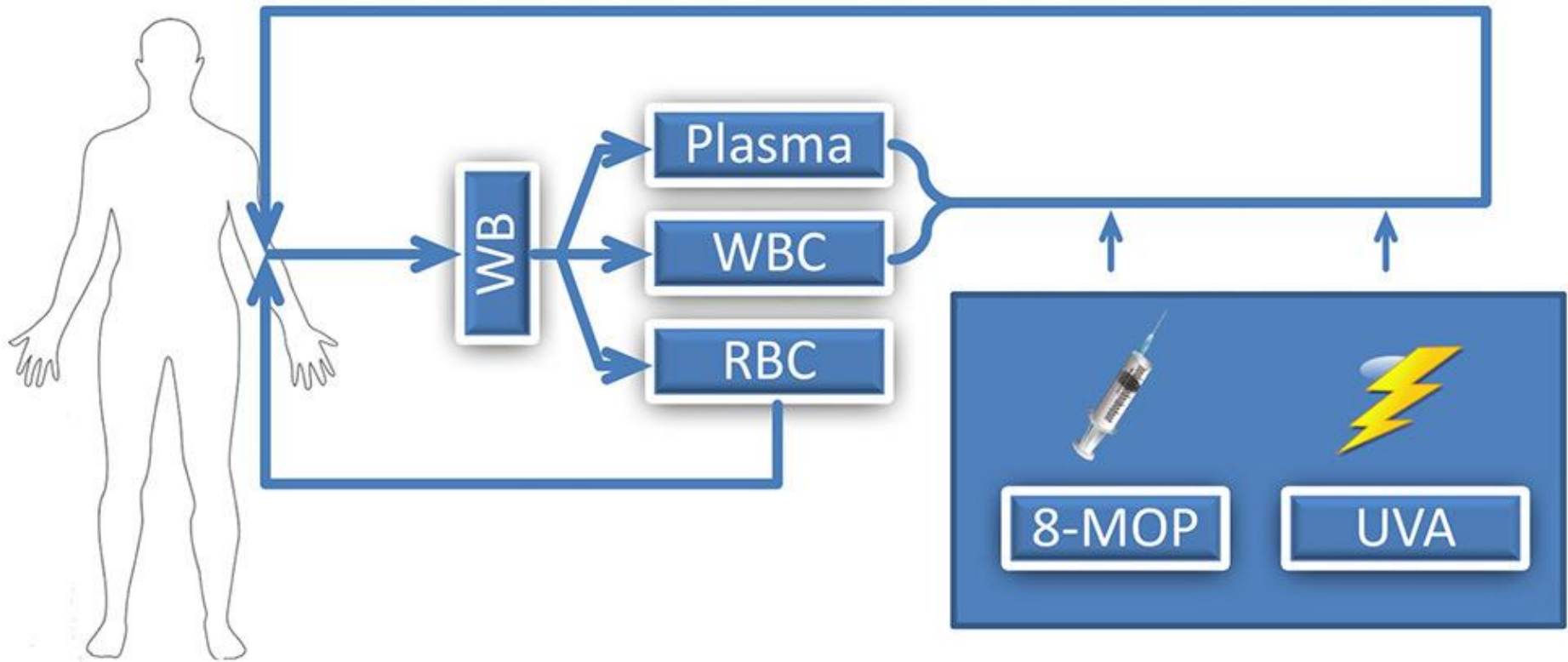
Ekstrakorporeal fotoferez

- İmmünomodülatuar lökoaferez yöntemi
- Ekstrakorporeal fotoimmünoterapi / fotokemoterapi
- Kutanöz T hücreli lenfomaların palyatif tedavisinde etkin
- 1988: Kanser tedavisinde FDA tarafından ilk onay alan hücresel immünoterapi

Ekstrakorporeal fotoferez

- 8-metoksipsoralen (8-MOP)
 - *Amni majus* bitkisinin aktif bileşeni
 - 1948 de izole edildi
 - UV ışını ile karşılaşınca kadar inert
 - DNA crosslinking ve apoptoz
 - NK ve T hücre
 - Oral alım (PUVA) veya doğrudan hücrelerle inkübasyon (EKF)
 - Monositler lenfositlere göre 8-MOP UVA hasarına daha dayanıklıdır

Ekstrakorporeal fotoferez



Onaylı cihazlar

- UVAR® XTS Fotoferez sistemi (Therakos, Exton, PA, USA)
 - 1987'de FDA onayladı
 - Extrakorporeal volüm 220-620 mL
- CellEx® Fotoferez sistemi (Therakos, Exton, PA, USA)
 - 2009'da FDA onayladı
 - In-line sistem
 - Buffy-coat ve plazmaya doğrudan 8-MOP ekleniyor ve plastik chamber da karışıyor
 - UVA ışını uygulanıyor
 - Extrakorporeal volüm 216-266 mL

EKF-Hasta değişkenleri

- Lab değerlendirmesi (WBC, Trombosit sayısı, hematokrit)
- Genel klinik durum
- Kanama
- Damar yolu
- Tedavi sıklığı
- Yapılan işlem tüm hastalıklarda aynıdır

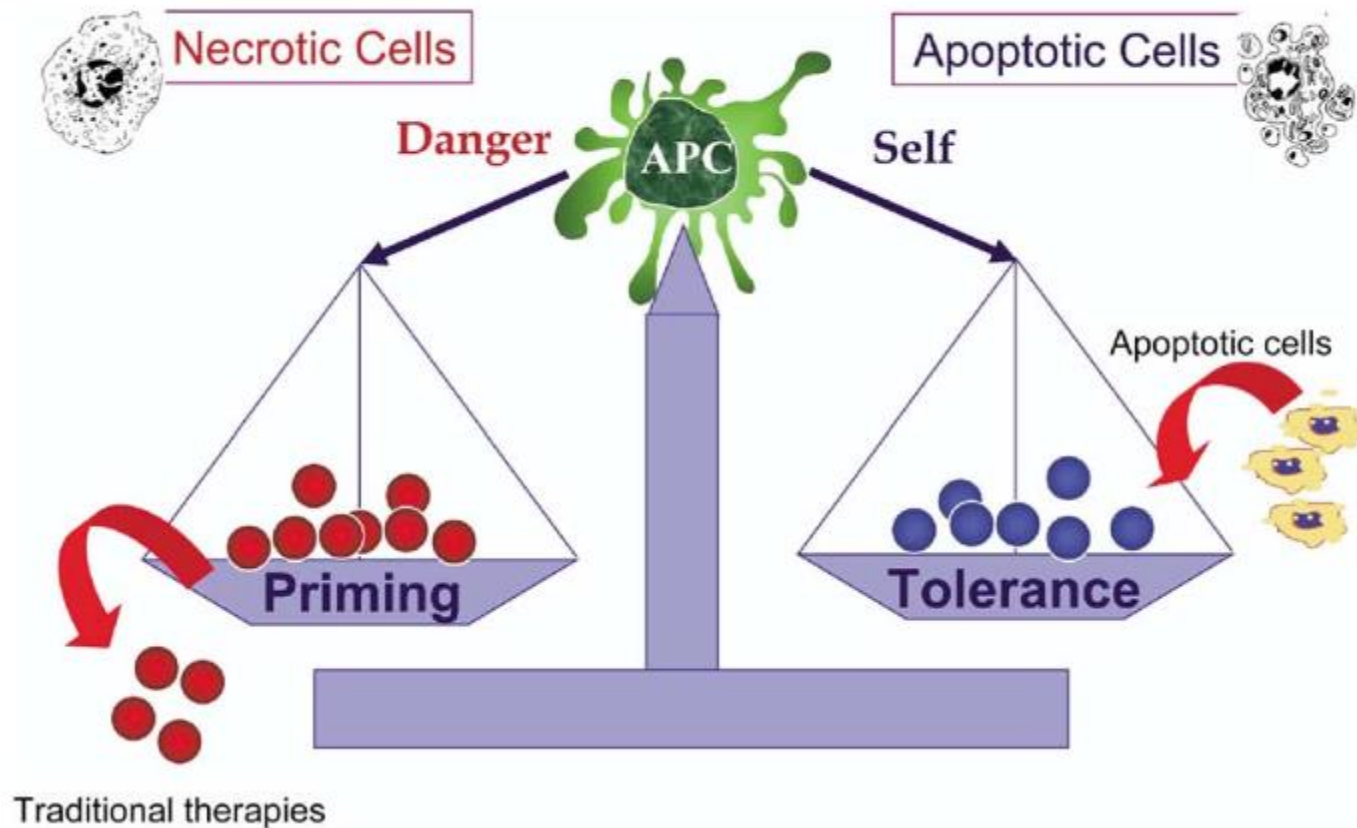
Schneiderman et al, JCA 2016

EKF-Cihaz değişkenleri

- Cihaz değişkenleri
 - Off line
 - Mononükleer hücreler Spectra Optia veya başka bir hücre toplama cihazı ile toplanır
 - 8-MOP eklenir ve laboratuvarı UV ışık uygulanır
 - Hastaya ürün tekrar verilir
- Hücre saklanması
 - Toplama sonrası ürün dondurulur ve saklanır
 - Çözülür, 8-MOP eklenir ve UV ışık uygulanır
 - Hücrelerin flow sitometrik incelemeleri taze üründen farklı değil

Pochon et al, BMT 2017

Etki mekanizması



Peritt, BBMT 2006

Etki mekanizması

- Lökositlerin apopitozu (özellikle lenfositler)
- Bu hücrelerin reinfüzyonu tolerojenik cevabı uyarıyor
- Dendritik hücre maturasyonu
- Sitokin üretimi
- Regulatuar T hücre (Treg) çoğalması

Etki mekanizması

- T hücreler
 - 24-48 st içinde aktive T lenfositlerin apoptozu
 - FAS aracılı proapoptotik sinyalin artışı
 - Memory CD81 T-hücrelerin çoğalması
- Donor T lenfositlerinin host antijenlerine toleransını indükler
 - İnflamatuvar Th1 durumdan toleran Th2 dönüşümü

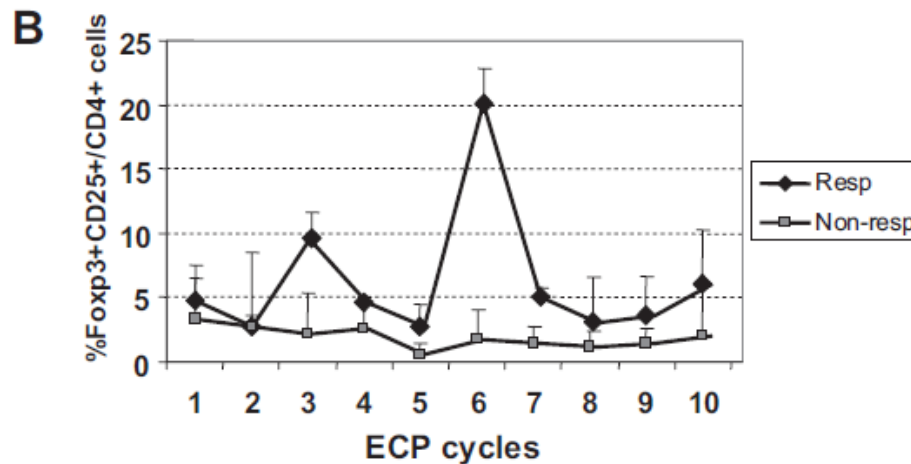
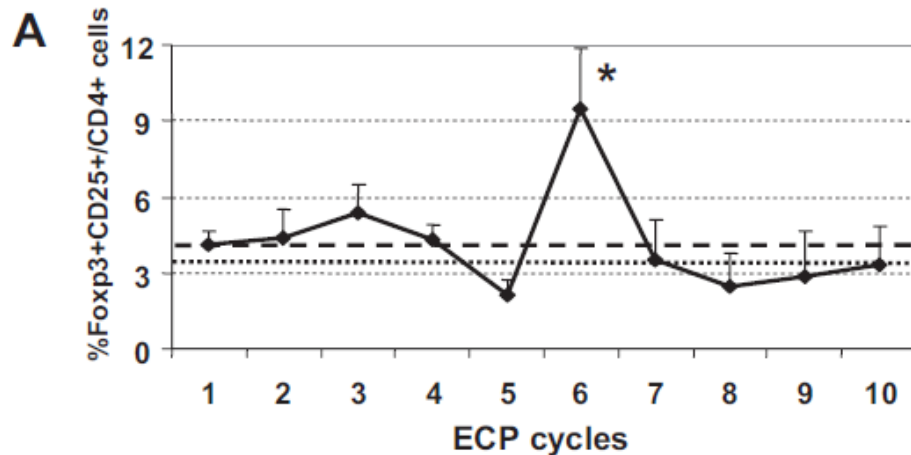
Etki mekanizması

- Regülatuar T hücreler (Treg)
 - EKF öncesi normal veya azalmış popülasyon
 - Dolaşımdaki Treg sayısında artış saptanıyor
 - Klinik cevapla korelasyon gösteriyor
 - Tedavinin en erken 3. haftasında gösteriliyor

DeSimone et al, JCA 2017

Regulatory T Cells and Extracorporeal Photochemotherapy: Correlation With Clinical Response and Decreased Frequency of Proinflammatory T Cells

Iolanda Di Biaso,¹ Lucia Di Maio,¹ Cristina Bugarin,¹ Giuseppe Gaipa,¹ Erica Dander,¹ Adriana Balduzzi,¹ Matteo Parma,² Giovanna D'Amico,¹ Paolo Perseghin,³ Andrea Biondi,¹ and Ettore Biagi^{1,4}



Etki mekanizması

- Monositlerin immatür dendritik hücreye dönüşmesi
- Antijen sunan dendritik hücreler
 - CD83, X-11, Alpha-V, Beta-V, CD1a
 - Kostimulatuar CD40/CD80/CD86 sunumu düşük
 - HLA-class I/II sunumu düşük
 - Apoptotik lenfositlerin fagositozu
 - IL-10 sekresyonu
 - Pro-inflamatuar sitokin sekresyonunda azalma

Etki mekanizması

- B lenfositler
 - Serum B cell activating factor (BAFF)
 - 11/20 hastada düşüklüğü CR göstergesi
 - Cilt tutulumu için
 - Yüksekliği cilt skorlarında artışı yansıtıyor
- İmmatür CD19+ CD21- lenfositlerin azalması kronik GVHH'da EKF cevabı ile korelasyon gösteriyor
 - B lenfositlerin disregülasyonuna işaret etmekte

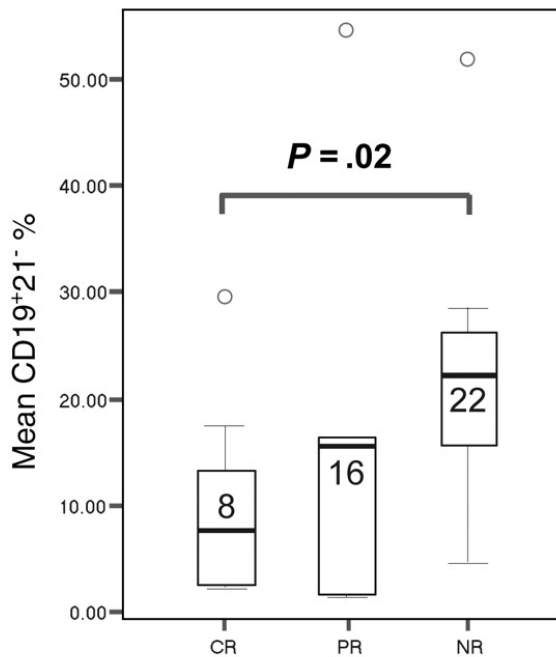
Whittle et al, Blood 2011

Kuzmina et al, Blood 2009

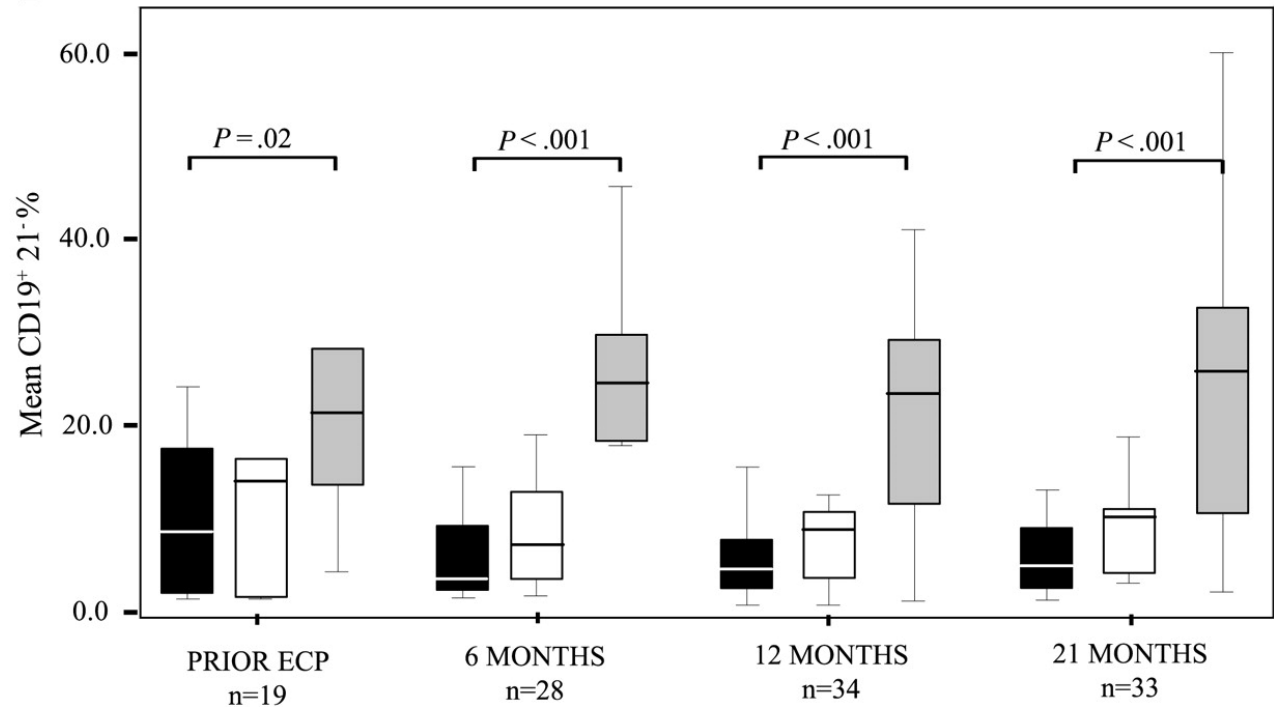
Proportions of immature CD19⁺CD21⁻ B lymphocytes predict the response to extracorporeal photopheresis in patients with chronic graft-versus-host disease

Zoya Kuzmina, Hildegard T. Greinix, Robert Knobler, Nina Worel, Michal Kouba, Roman Weigl, Ulrike Körmöcz, Arno Rottal, David Pohlreich, Christoph Zielinski, Winfried F. Pickl

A



B



Etki mekanizması

- Pro-inflamatuvar sitokinlerde azalma
 - IL-2, TNF- α , IFN- γ
- Anti-inflamatuvar sitokinlerde artma
 - TGF- β , IL-4, IL-10
- İmmun hücre popülasyonlarının modülasyonu

Ekstrakorporeal fotoferez (EKF)

- T hücre aracılı hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır
- Akut ve kronik graft versus host hastalığı
- Solid organ nakli
- Sistemik skleroz
- Sistemik lupus eritematozus
- Crohn's hastalığı


ASFA kılavuzu

Endikasyon	İşlem	Öneri	Kategori
Atopik dermatit	EKF	2A	III
Kutanöz T hücreli lenfoma	EKF	1B	I
GVHH Akut	EKF	1C	II
GVHH Kronik	EKF	1B	II
IBH (Crohn hastalığı)	EKF	2C	III
Skleroderma	EKF	2A	III
Pemfigus Vulgaris	EKF	2C	III
Kardiyak transplantasyon	EKF	1B	II
Karaciğer transplantasyonu	EKF	2B	III

Ekstrakorporeal fotoferez (EKF)

- Hasta seçim kriterleri?
- Kontrendikasyonları?
- Terapötik etkisini değerlendirme?
- Optimum uygulama süresi ve uygulama sıklığı?
- EKF uygulanan hastaların izlemi?

Extracorporeal photopheresis in pediatric patients: Practical and technical considerations

Robert A. DeSimone¹  | Joseph Schwartz² | Jennifer Schneiderman³

- Vücut ağırlığı <35 kg olanlar (Üretici tavsiyesi)
 - Eritrosit süspansiyonu ile priming öneriliyor
- Vücut ağırlığı <20 kg olanlar (Italian Society of Hemapheresis and Cell Manipulation and the Italian Group for BMT)
 - Eritrosit süspansiyonu ile priming öneriliyor
- Hematokrit >%27
- Trombosit sayısı >20,000/mL
 - Kanamayan hasta
- Trombosit sayısı >50,000/mL
 - Kanayan hasta

Zorluklar

- Hastanın uyumu
 - EKF merkezine sık başvuru
 - Haftada iki gün
- Katater gereksinimi
- Pahalı

COMMENTARY

Earlier may be better: the role of extracorporeal photopheresis (ECP) as prevention of GVHD after allogeneic transplant

Hannah K. Choe and Koen van Besien

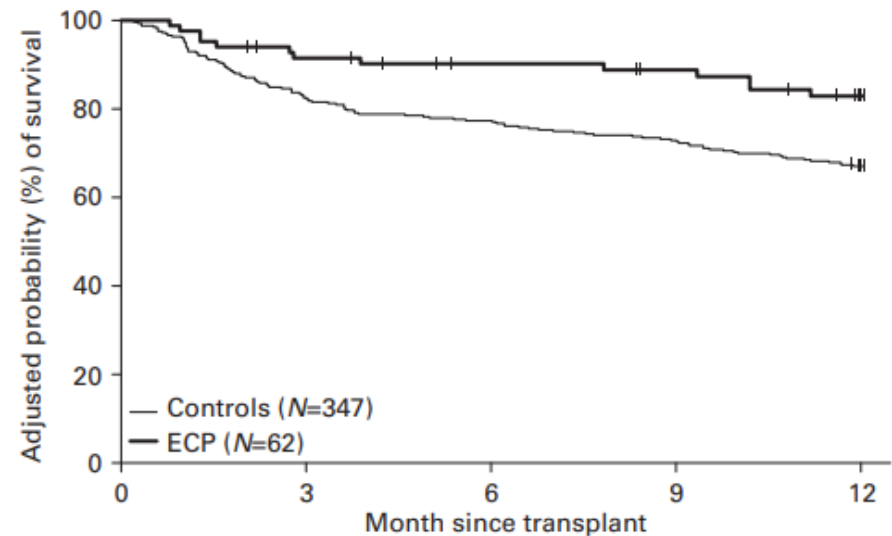
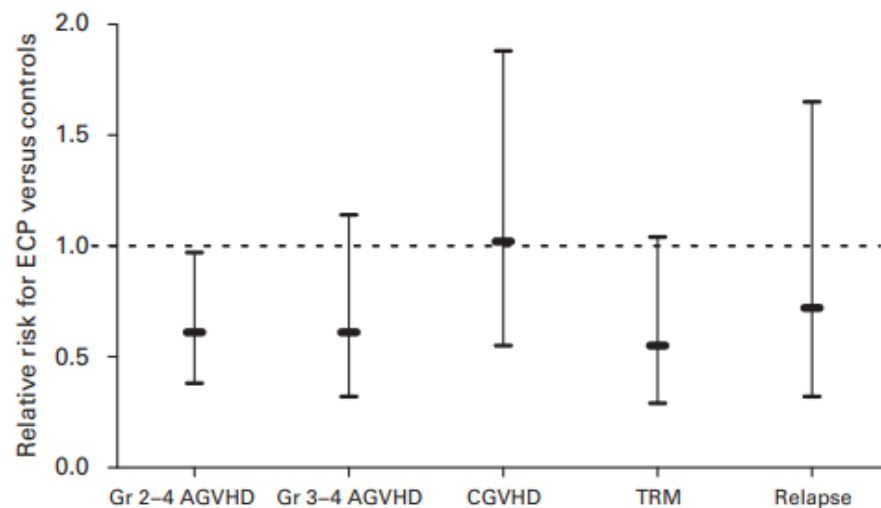
- GVHH profilaksisinde kullanım
- EKF birinci basamakta kullanım
- Miller, BMT, 2004
 - 55 hematolojik maligniteli hasta
 - EKF -7 ve -6 + RIC
 - aGVHH %9
 - kGVHH %43 (%12 yaygın)
 - Non-relaps mortalite düşük, akut ve kronik GVHH düşük oranda

ORIGINAL ARTICLE

Extracorporeal photopheresis for the prevention of acute GVHD in patients undergoing standard myeloablative conditioning and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

PJ Shaughnessy¹, BJ Bolwell², K van Besien³, M Mistrik⁴, A Grigg⁵, A Dodds⁶, HM Prince⁷, S Durrant⁸, O Ilhan⁹, D Parenti¹⁰, J Gallo¹⁰, F Foss¹¹, J Apperley¹², M-J Zhang¹³, MM Horowitz¹³ and S Abhyankar¹⁴

- 62 hematolojik maligniteli hasta
- 2 ardışık gün EKF (hazırlık rejimi öncesi 4 gün içinde) + Cy + TBI



ORIGINAL ARTICLE: CLINICAL

Extracorporeal photopheresis for GVHD prophylaxis after reduced intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a prospective multicenter phase 2 study

Mauricette Michallet^a, Mohamad Sobh^a, Frederic Garban^b, Claude Eric Bulabois^b, Ibrahim Yakoub-Agha^c, Valerie Coiteux^c, Remy Dulery^c, Pierre-Simon Rohrlich^d, Faezeh Legrand^d, Laurence Clement^e, Aline Praire^a, Marie Detrait^a, Fiorenza Barraco^a, Franck Emmanuel Nicolini^a and Olivier Hequet^f

^aHematology Department 1G, Centre Hospitalier Lyon Sud, Pierre Benite, France; ^bHematology Department, CHU de Grenoble, Grenoble, France; ^cService des Maladies du Sang, Hopital Claude Huriez, CHRU Lille, Lille, France; ^dHematology Department, CHU Nice, Nice, France; ^eCHU Nancy, Nancy, France; ^fBlood Bank Center, Centre Hospitalier Lyon Sud, Pierre Benite, France

ABSTRACT

We performed a prospective multicenter phase 2 study to evaluate the safety and efficacy of prophylactic Extracorporeal Photopheresis (ECP) in adult patients with hematological malignancies early after RIC allo-HSCT on day 21 twice per week during the first two weeks and then once per week for the next four weeks for a total of eight ECP courses. A total of 20 patients were included; 10 were males, median age was 60 years. All patients engrafted, 17 (85%) received the total eight ECP courses. There were no adverse effects related to ECP. Seven patients developed acute graft-versus-host disease (GVHD), with 15% grade \geq II cumulative incidence at day 100. The cumulative incidence of chronic GVHD at 2 years was 22%. The 2 years probability of overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were 84 and 74%, respectively. This study shows encouraging results with low acute and chronic GVHD incidence and no interference with graft-versus-leukemia (GVL) effect.

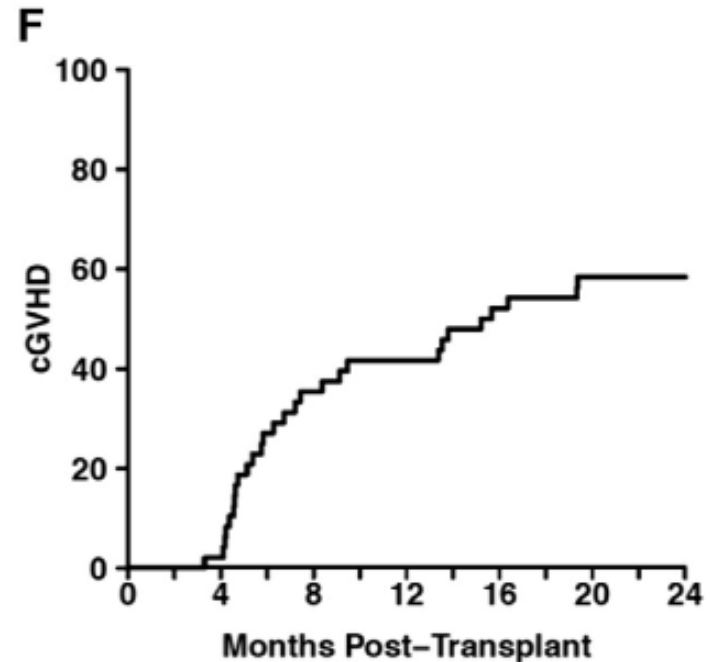
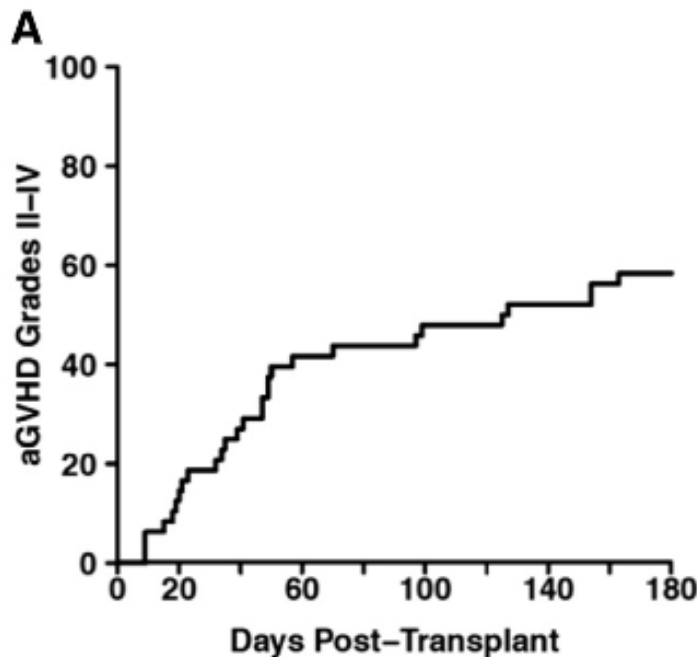
- ✓ 20 hasta RIC sonrasi 8 siklus
- ✓ aGVHH %15
- ✓ kGVHH %22
- ✓ OS %84

Combination Therapy for Graft-versus-Host Disease Prophylaxis with Etanercept and Extracorporeal Photopheresis: Results of a Phase II Clinical Trial



Carrie L. Kitko^{1,2,*}, Thomas Braun³, Daniel R. Couriel¹, Sung W. Choi¹, James Connelly^{1,2}, Sandra Hoffmann¹, Steven Goldstein¹, John Magenau¹, Attaphol Pawarode¹, Pavan Reddy¹, Charles Schuler⁴, Gregory A. Yanik¹, James L. Ferrara⁵, John E. Levine^{1,5}

- 48 akraba dışı nakil (%29 HLA mismatched)



aGVHH

- İkinci basamak tedavi olarak EKF kullanılabilir
 - Üç gün içinde 2 mg/kg MPZ yanıtının olmaması
 - 1 haftalık tedavi ile grade III/IV GVHH düzelme görülmemesi
 - 2 haftalık tedavi ile grade II GVHH düzelme görülmemesi
- İngiliz ekolü: 5 günlük birinci basamak tedavi yanıtının yetersiz olduğu hastalar

aGVHH-EKF

- ASFA: cevap elde edilene kadar haftada bir siklus
 - 2-3 haftada cevap beklenir
- İngiltere: En az 8 siklus olmak üzere haftada bir iki ardışık gün
- Maksimum cevap 6-8 haftada elde edilir

Extracorporeal photopheresis in pediatric patients: Practical and technical considerations

Robert A. DeSimone¹  | Joseph Schwartz² | Jennifer Schneiderman³

- aGVHH
 - 2-3/hf
 - Ardışık günler
 - 1-2 gün arayla
 - Klinik yanıt sonrası işlem sıklığı azaltılıyor
- kGVHH
 - 1 yıl veya daha fazla devam edilebiliyor
 - 3-5/hf uygulamanın ilave faydası gösterilemedi
- Tedavi sıklığını karşılaştıran çalışma bulunmuyor

Çocuklarda EKF

Yazar	Hasta sayısı	Endikasyon	Ortalama kg	Ortalama yaş	Takvim
Halle	8	Kronik GVHH	37 (18-49)	10 (5-15)	2 hafta 2/hf, 3 ay haftada veya iki haftada bir kez
Salvaneschi	23	Akut-Kronik GVHH	35 (17-89)	10 (5-18)	aGVHH: 3/hf, yanıt sonrası 2 ardışık gün, 2 hf arayla, 3 ay süreyle kGVHH:2 ardışık gün, 2 hf arayla, 3 ay süreyle
Messina	77	Akut-Kronik GVHH	30 (10-85)	9 (0.3-21)	2 ardışık gün/hf 1 ay süreyle, 2 ay süreyle 1/hf, 3 ay süreyle 1/ay
Perotti	73	Akut-Kronik GVHH	32	aGVHH:10 kGVHH:12	2-3/hf cevap elde edilene kadar, takiben aralığı açılıyor
Gonzales Vicent	27	Akut-Kronik GVHH	30 (9-77)	10 (1-17)	aGVHH: 2/hf cevaba kadar kGVHH:2 ardışık gün 2 hafta aralarla
Uygun	12	Akut-Kronik GVHH	28 (7-68)	12 (2-17)	2/hf 2 ay, 2/hf 14 gün arayla 2 ay, 2/hf 4 hafta arayla 1 yıl

Çocuklarda EKF

Yazar	Ortanca işlem süresi	Ortanca işlem sayısı	Ortanca işleme devam süresi	komplikasyonlar
Halle	02:20	29 (10-66)	9 ay (2-20)	Katater ilişkili enfeksiyon (%25)
Salvaneschi				Hipotansiyon
Messina	03:30	aGVHH: 8 siklus (2-20)	aGVHH:74 gün (8-467)	Hafif Hipotansiyon (%27), Abdominal ağrı (%10)
Perotti		aGVHH:18 (12-24) kGVHH:34 (16-43)	24 ay (2-145)	%14 katater ilişkili enfeksiyon %0.5 Titreme %0.2 Abdominal ağrı %0.9 Baş ağrısı %0.4 Ateş
Gonzales Vicent	03:00	6 (2-25)	30 gün (2-442)	%11 Hipotansiyon %11 katater ilişkili enfeksiyon
Uygun		16 (4-36)		%4 hipotansiyon %1 GIS kanaması

aGVHH - EKF

Yazar	Hasta sayısı	Cilt CR (%)	Karaciğer CR(%)	GİS (%)	OS (%)
Salvaneschi (2001)	9	67	33	60	67
Dall' Amico (2002)	14	71	57	60	57
Messina (2003)	33	76	60	75	69 (5 yıl)
Greinix (2006)	59	82	61	60	47 (5 yıl)
Garban (2005)	12	67	0	40	42
Kanold (2007)	12	90	56	83	75 (9 ay)
Calore (2008)	15	92		100	85 (5 yıl)
Perfetti (2008)	23	65	27	40	48 (3 yıl)
Gonzales-Vicent (2008)	8	100	100	57	38
Perotti (2010)	50	83	67	73	64 (1 yıl)
Jagasia (2013)	57	67	67	67	59 (2 yıl)
Calore (2015)	72	78	84	76	71 (5 yıl)

Treatment of Acute Graft-versus-Host Disease in Childhood with Extracorporeal Photochemotherapy/Photopheresis: The Padova Experience



Elisabetta Calore^{1,*}, Piero Marson², Marta Pillon¹, Manuela Tumino¹, Tiziana Tison², Chiara Mainardi¹, Giustina De Silvestro², Sara Rossin¹, Genny Franceschetto¹, Elisa Carraro¹, Matilde Pescarin¹, Stefania Varotto¹, Roberta Destro¹, Maria Vittoria Gazzola¹, Giuseppe Basso¹, Chiara Messina¹

- 72 çocuk hasta tek merkez
- 21 steroid dirençli, 42 steroid bağımlı, 9 steroid kontrendike
 - %72 tam yanıt
 - %11 kısmi yanıt
 - %17 cevapsız
- Cevap verenlerde TRM belirgin düşük (%3 vs %20)
- Hastalık progresyonuna olumsuz etkisi yok

kGVHH

- Cilt
- Mukoz membran (Ağız, Göz)
- Karaciğer tutulumlarında
- İkinci ve üçüncü basamak olarak EKF kullanılabilir
- Steroid refrakter: 4 haftalık sürede 1mg/kg prednizolona yetersiz yanıt
- Steroid bağımlı: GVHH alevlenmesi olmaksızın prednizolon tedavisinin günlük <10 mg düşürülememesi

kGVHH

- WBC sayısı $<1 \times 10^9/L$
- Minimum MNH sayısı ile ilgili çalışma bulunmamakta
- Birçok klinisyen MNH sayısı en az 200×10^6 hücre/L olana kadar tedaviyi ertelemekte
- Anormal koagülasyon profili

kGVHH

- Aferez kontrendikasyonu olan
- 8-MOP allerjisi olan
- Kardiyak fonksiyon bozukluğu
- Febril hastalar 72 saat içinde bakteriyemisi, 24 saat içinde 38 °C vücut ısısı olan
- Hemodinamik instabil olan
- Klinik olarak anlamlı kanamanın üzerinden henüz 12 saat geçmemiş olan
- Elektrolit dengesizlikleri
- Gözünde lensi bulunmayanlar
 - Retinal hasar riski çok artıyor

kGVHH- izlem

EKF başlanmadan

- Kortikosteroid dozu
- Cilt değerlendirmesi (VAS)
- Ağız değerlendirmesi
- Eklem değerlendirmesi (Karnovsky's skalası)
- Schirmer testi ile göz değerlendirmesi
- SFT / DLCO
- Karaciğer enzim tetkikleri
- GIS değerlendirmesi
- Hemogram ve biyokimyasal tetkik takibi


Yanıtın değerlendirilmesi

- Tam yanıt
 - GVHH ait bulguların olmaması
 - Sistemik immünsupresife ihtiyacın olmaması
- Kısmi yanıt
 - Tutulu organda en az %50 düzelme
 - Bronşiolitis obliterans: SFT de düzelme veya SFT de kötüleşme olmadan steroid dozunun %50 azalması
- Minimal yanıt
- Stabil hastalık
- İlerleyici hastalık

kGVHH - EKF

Yazar	Hasta sayısı	Cilt CR/PR (%)	Karaciğer CR/PR (%)	Oral CR/PR(%)	Steroidden kurtarma	ORR (%)
Greinix (1998)	15	80	70	100	Evet	-
Salvaneschi (2001)	14	83	67	67		64
Messina (2003)	44	56	60	-	Evet	57
Seaton (2003)	28	48	32	21	Hayır	36
Apisarnthanarax (2003)	32	59	0	-	Evet	56
Greinix (2006)	47	93	84	95	Evet	83
Couriel (2006)	71	57	71	78	Evet	61
Dignan (2012)	82	92	-	91	Evet	74
Del Fante (2012)	102	-	-	-		81
Hautmann (2013)	32	59	100	60	Hayır	44
Dignan (2014)	38	65	-	29		50

Extracorporeal photopheresis in pediatric patients: Practical and technical considerations

Robert A. DeSimone¹  | Joseph Schwartz² | Jennifer Schneiderman³

- Hipotansiyon
 - %0-27
- Reinfüzyon sırasında hafif ateş
- İşlemi takip eden 1-2gün letarji
- Katater ilişkili enfeksiyon
 - %0-42
- Abdominal ağrı
 - %0-20
- Akut mekanik hemoliz nadir ancak fatal

Klinik Çalışmalar

- Doğrudan EKF ilişkili bakteriyel veya fungal enfeksiyon sıklığında artış bulunmuyor
 - Katater enfeksiyonları daha sık görünmüyor
- Viral reaktivasyon sıklığında artış yok
- Eritrosit transfüzyon sıklığında artış var
- Erken ve agresif başlanması
- Steroidin mümkün oldukça azaltılması

Sorunlar

- Yetersiz randomize çalışma
- Birbiriyle uyumsuz tedavi takvimleri
 - Ne kadar yeterli
 - Nasıl ve ne zaman sıklığını azaltacağız
 - Takipte kullanılabilecek veya cevabı değerlendirmede biomarker?
- Yayınlarda hasta klinik detaylarına yeterli yer verilmemesi

Sonuç

- İmmünsüpresif etkileri yoktur
- İlaç etkileşimi yoktur
- Güvenli immünoterapi
- Hastalık relaps riski sekonder enfeksiyon ve malignansi riski olabildiğince düşüktür
- GVHH tedavisinde yeri olup, graft versus lösemi etkisini engellememektedir

Sonuç

- Yeterli kanıt olmadığı için tedavi sıklığı hakkında genel öneri yapılamamaktadır
- Endikasyonu olduğu an itibarıyla başlanması ideal yönetimdir
- Özellikle steroid dirençli aGVHH
 - Erken başlanması
 - Sık EKF işlemi
 - Cevap oranını artırmaktadır
- GVHH upfront tedavide kullanımı ve allo-nakillerde profilaktik veya preemptif kullanımı araştırılmaktadır

Teşekkürler