

## **WORKSHOP:**

# **Fotoafèresi extracorpòrea (ECP)**

---

**M. Alba Bosch**



*Jornada 15 de juny de 2010*



# **Fotoafèresi extracorpòria ECP**

## **Workshop jornada 15 juny 2010**

### **“Workshop” fotoafèresi**

10.20-10.45 **Situació actual a Catalunya**

M. Alba Bosch. Banc de Sang i Teixits. Barcelona

10.45-11.30 **Casos clínics. Anàlisi i debat**

- Cristina Barrenetxea. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona
- Salut Brunet. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona
- Teresa Olivé. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona
- Míriam Mañosa. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona
- Eva Martínez-Cáceres. LIRAD. Banc de Sang i Teixits. Badalona

# Fotoafèresi Extracorpòrea (ECP)

## 1. Què es?

- **Procediment tècnic**
- **Fàrmac: psoralè**

## 2. Mecanisme d'acció

## 3. Aplicació clínica

## 4. Organització a Catalunya

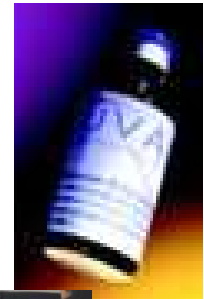
## 5. Casos clínics i debat

# Fotoafèresi Extracorpòrea (ECP)

Tractament immunomodulador basat en teràpia cel·lular

Consta de:

1. Procediment de **leuco-afèresi**,
2. **Fotoactivació**: administració **ex-vivo** de fotosensibilitzador, 8 methoxypsoralen,( 8MOP) i irradiació UV A
3. **Reinfusió** del buffy-coat fotoactivat

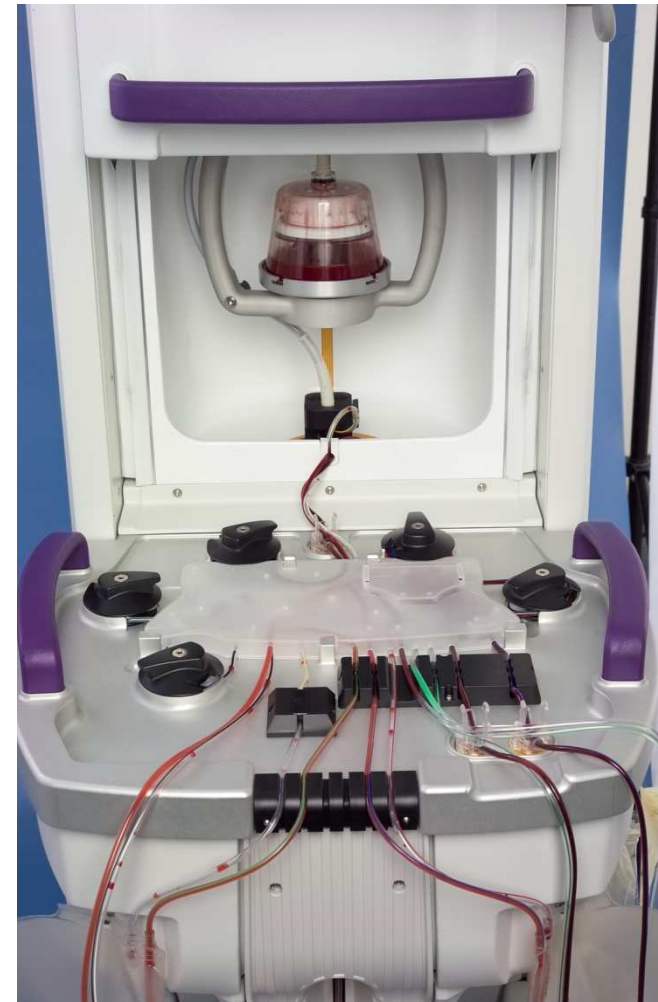


# Procediment Fotoafèresi:

## 1. Leucofèresi



***1. Extracció i Recol·lecció de Sang Total del pacient***



***Leucofèresi: separació dels leucòcits per centrifugació (spinning bowl)***

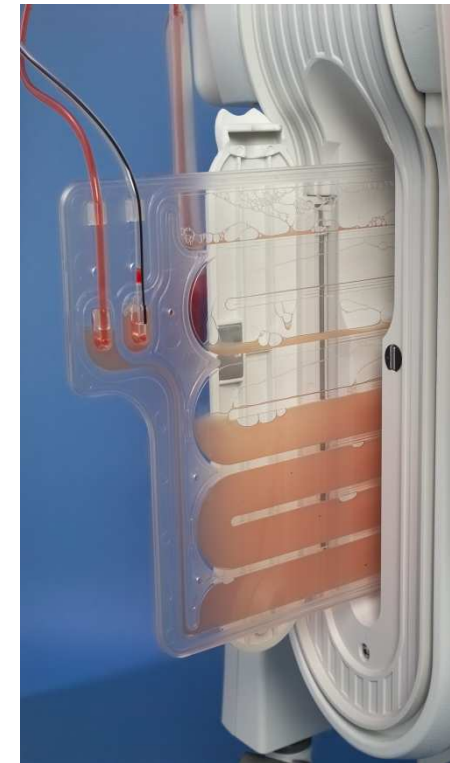
## 2. Fotoactivació "ex-vivo"



**Col·lecció del buffy coat**



**Psoralé líquid:  
Methoxsalen  
(20 micrograms / mL)  
Segons volum i Htc.  
del Buffy coat**

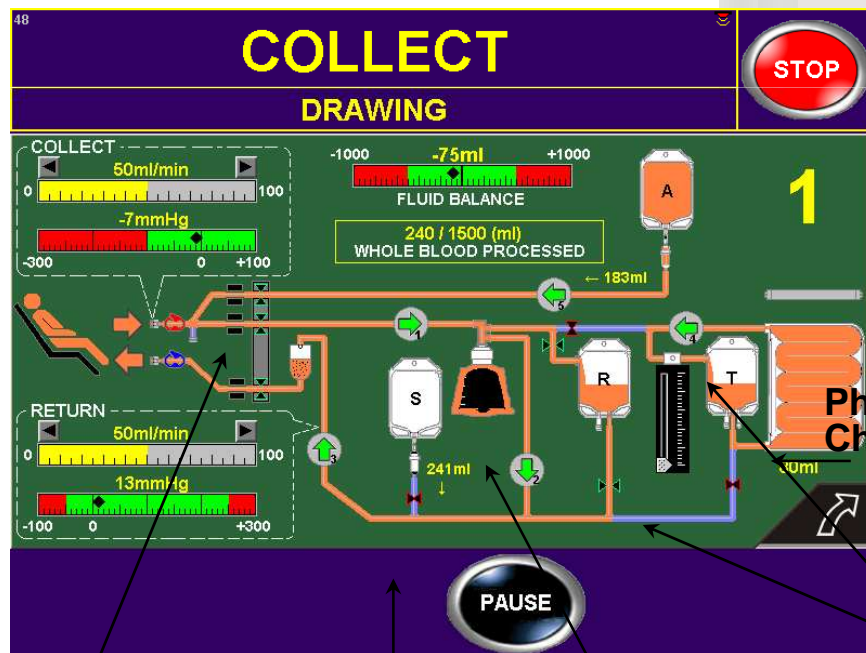


**Leucòcits:  
Irradiació UVA**

### 3. Reinfusió al pacient

#### Mètode on-line:

- Circuit tancat i estèril
- Capçalera del malalt
- Control del procés i traçabilitat



Collect Line

Return Line

Drive Tube and Centrifuge Bowl

Treatment Bag

Return Bag

# Qué son els Psoralens?

Son compostos químics del grup de les furocumarines

- Planta "*Ammi Majus*"

En català: Siscla, siscla de camp, ammió, \_api bord, api d'ase, escuradents, estaca-rossins

En castellà: ameos, apio cimarrón

[http://www.termcat.cat/dicci/noms\\_plantes/index.html](http://www.termcat.cat/dicci/noms_plantes/index.html)

- Es troben de forma natural en alguns vegetals i fruites com figues, lima, xirivia, api....

- Medicina de l'Antic Egipte: Millorava les malalties cutànies quan s'exposaven a la llum del sol



# Fotoafèresi Extracorpòrea (ECP)

1. Què es?

- Procediment tècnic
- Fàrmac: psoralè

**2. Mecanisme d'acció**

3. Aplicació clínica

4. Organització a Catalunya

5. Casos clínics

# Mecanisme d'acció Psoralè

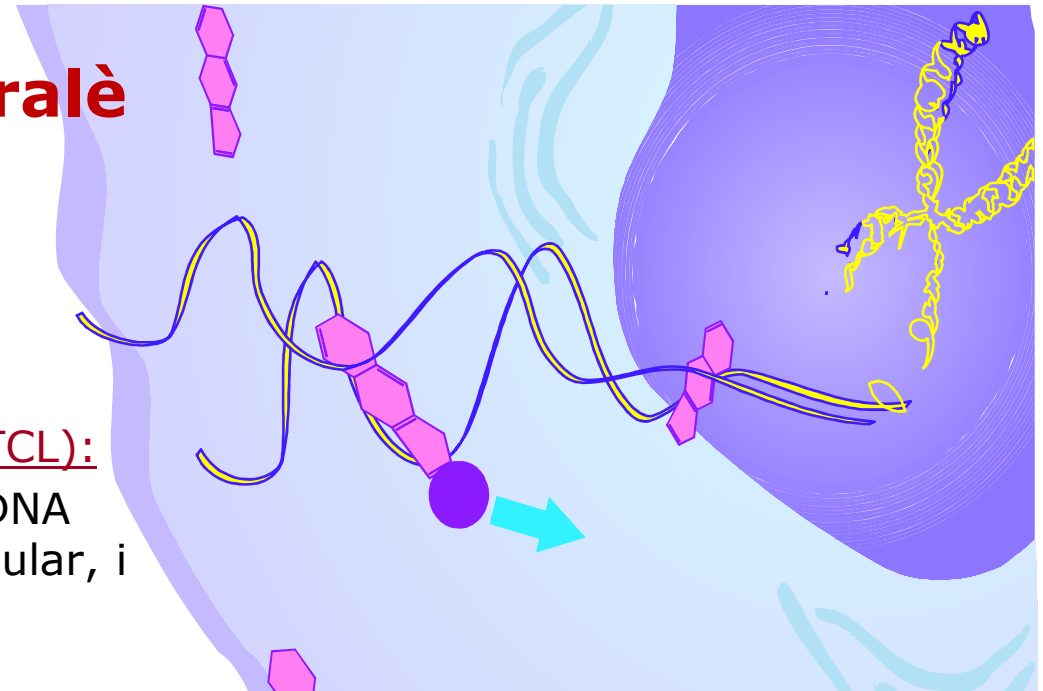
## Augmenten els limfòcits T reg

### En Limfoma Cèl·lules T Cutani (CTCL):

- ✓ Unió covalent del 8-MOP al DNA dels leucòcits, stop cicle cel·lular, i **apoptosi**.
- ✓ Reintroducció a la circulació, fagocitosis per cèl. presentadores d'antígens, i producció de cèl. específiques supressores tumor contra els limfòcits malignes.

### En c-GVHD:

Mecanisme desconegut, probablement multifactorial **Immuno-Tolerància?**



### 3th step, reinfusion of photo modified cells

- **Apoptosis**
  - **Phagocytosis**
    - By APC, DC, ... in Spleen & liver
  - **DC migration to lymph nodes & maturation & cytokine secretion**
  - **Immune response**
- ↓
- Sezary & CTCL  
Upregulation
- ↓
- GvHD (graft rejection, auto immunity)  
Down regulation

# Fotoafèresi Extracorpòrea (ECP)

1. Què es?

- Procediment tècnic
- Fàrmac: psoralè

2. Mecanisme d'acció

**3. Aplicació clínica**

4. Organització a Catalunya

5. Casos clínics

# Aplicació de Fotoafèresi Extracorpòrea (ECP)

Utilitzat durant més de 20 anys en:

- **Limfoma T Cutani** (CTCL): 1987 Edelson
- **Malaltia de l'empelt contra l'hoste crònica** (c-GVHD) 1996
- **Altres:**
  - rebuig trasplantament òrgans sòlids: cardíac, i hepàtic..
  - malalties autoimmunes sistèmiques
  - malalties autoimmunes dermatològiques

## **Però:**

- Estudis observacionals, retrospectius...
- No prospectius ni randomitzats  
(diferents criteris per selecció pacients, esquemes tractament, valoració resposta ..)

# Fotoafèresi: Usos i aplicacions

- **Cutaneous Diseases**

- **Cutaneous T-cell lymphoma**
- **Graft-versus-host disease**
- Pemphigus
- Pemphigoid
- Epidermolysis bullosa acquisita
- Psoriasis
- Atopic eczema
- Systemic sclerosis
- Systemic lupus erythematosus
- Discoid lupus erythematosus
- Subacute lupus erythematosus
- Lichen planus
- Scleromyxedema
- Scleredema
- Dermatomyositis
- Eosinophilic fasciitis
- Pityriasis rubra pilaris
- Solar urticaria
- Nephrogenic fibrosing dermopathy

- **Noncutaneous Diseases**

- Lyme arthritis
- Chronic hepatitis C virus infection
- Chronic lymphocytic leukemia
- Inflammatory bowel disease
- Solid organ transplant rejection**
- Type 1 diabetes mellitus
- Multiple sclerosis
- Rheumatoid arthritis
- Psoriatic arthritis

## Revisió de l'ús de la fotoafèresi i medicina basada en la evidència (1) 2005 :British Photodermatology Group y el UK Skin Lymphoma Group.

MEETING REPORT

DOI 10.1111/j.1365-2133.2005.068

### Evidence-based practice of photopheresis 1987–2001: a report of a workshop of the British Photodermatology Group and the U.K. Skin Lymphoma Group

K.E. McKenna, S. Whittaker,\* L.E. Rhodes,† P. Taylor,‡ J. Lloyd,§ S. Ibbotson¶ and R. Russell-Jones\*

Department of Dermatology, Belfast City Hospital, Belfast, U.K.

\*Skin Tumour Unit, St John's Institute of Dermatology, Guy's and St Thomas' Hospital, London, U.K.

†Photobiology Unit, Dermatology Centre, University of Manchester, Hope Hospital, Salford, U.K.

‡Department of Haematology, Rotherham General Hospital, Rotherham, U.K.

§Regional Medical Physics Department, Newcastle-upon-Tyne U.K.

¶Photobiology Unit, Department of Dermatology, Ninewells Hospital, Dundee, U.K.

*British Journal of Dermatology 2006*



Figure 2: Ulcerating plaque and tumour in a patient with mycosis fungoides

### Evidència alta per:

- ❖ 1. **Limfoma T Cutàni ERITRODÈRMIC** (FDA aprovació)

No utilitzar fotoafèresi en Limfoma cutàni No eritrodèrmic

- ❖ 2. **Malaltia de l'empelt contra l'hoste (GvHD)**

- ❖ 3. **Rebuig en el trasplantament cardíac**

## Revisió de l'ús de la fotoafèresi i medicina basada en la evidència (2)

### 2006: Consens EORTC

### European Organization for Research and Treatment of Cancer

30 estudis, 689 pacients (1987-2005)

#### Índex resposta:

**Global 63%** (rang 43-100%)

**Completa 20%** (27 estudis, 527 pacients)

Recomana la **Fotoafèresi:**

Com **1<sup>a</sup> línia de tractament**

en les **formes eritrodèrmiques** de la Micosis fungoide y del Sdre de Sézary.



Figure 1: Clinical manifestations of mycosis fungoides and Sézary syndrome  
(A) Patch-stage mycosis fungoides. (B) Plague-stage mycosis fungoides showing the arcuate accentuation of the borders in the thin-plate lesions. (C) Tumour-stage mycosis fungoides. (D) Erythroderma in a patient with Sézary syndrome.

*Trautinger 2006, Eur Jour Cancer . Consensus recommendations for the treatment of mycoses fungoides/ sdre Sèzary  
Mycosis fungoides and Sézary syndrome. S.T.Hwuang. Lancet 2008, National Cancer Institute Bethesda USA*

## **Fotoafèresi: revisió literatura i consens**

**Br J Dermatol. 2008 Apr;158(4):659-78.**

***U.K. consensus statement on the use of extracorporeal photopheresis for treatment of cutaneous T-cell lymphoma and chronic graft-versus-host disease.*** [Scarlsbrick JJ](#), [Taylor P](#), [Holtick U](#), [Makar Y](#), [Douglas K](#), [Berlin G](#), [Juvonen E](#), [Marshall S](#); [Photopheresis Expert Group](#). Collaborators (21)

Objectiu:

- Consens** en el tractament de CTCL i cGVHD amb fotoafèresi a UK
- Medicina basada en la evidència** i **guies** de bona pràctica clínica
- Estandaritzar** criteris selecció, tractament, seguiment, avaluació

**U.K. consensus statement on the use of extracorporeal photopheresis for treatment of cutaneous T-cell lymphoma and chronic graft-versus-host disease.**

Scarlsbrick JJ, Taylor P,

**Appendix 4: Strength of recommendations and quality of evidence assessment of the use of extracorporeal photopheresis (ECP) for various conditions**

	Strength of recommendation <sup>a</sup>	Quality of evidence <sup>b</sup>
Cutaneous T-cell lymphoma		
Nonerythrodermic (stage IA–IIB)	E	I
Erythrodermic (stage III/IVA/B1/0)	A	I
Cutaneous T-cell lymphoma (ECP and combination therapy)		
ECP + interferon alfa		
Nonerythrodermic (stage IA–IIB)	C/B	II-ii
Erythrodermic (stage III/IVA/B1/0)	C	II-ii
ECP + total skin electron beam therapy	B	II-ii
ECP + psoralen–ultraviolet A		
Erythrodermic	C	II-i

	Strength of recommendation <sup>a</sup>	Quality of evidence <sup>b</sup>
ECP + fludarabine		
Erythrodermic	C	II-i
Graft-versus-host disease		
Chronic graft-versus-host disease		
Cutaneous/mucous membrane	A	II-ii
Hepatic	B	II-iii
Gastrointestinal/pulmonary	D	II-ii
Acute graft-versus-host disease		
Cutaneous	B	II-iii
Hepatic	B	II-iii
Gastrointestinal/pulmonary	C	II-iii
Transplantation rejection		
Cardiac	A	I
Renal	C	II-iii
Lung	C	II-iii
Liver	C	II-iii
Other		
Systemic sclerosis	D/C	I
Multiple sclerosis	D/C	I
Type 1 diabetes mellitus	C	I
Rheumatoid arthritis	C	II-iii
Psoriasis	C	II-iii
Psoriatic arthritis	C	II-iii
Systemic sclerosis + type 1 diabetes mellitus	D	II-iii
Atopic dermatitis	C	II-iii
Atopic eczema	C	III
Blistering disease	C	III
Systemic lupus erythematosus	C	III
Lichen planus	C	III
AIDS-related complex	C	III
Chronic hepatitis C infection	D	III
B-cell chronic lymphocytic leukaemia	D	III

<sup>a</sup>Strength of recommendation  
A There is good evidence to support the use of the procedure.  
B There is fair evidence to support the use of the procedure.

# Malaltia de l'empelt contra l'hoste crònica(c-GVHD)

- 1996-2003: 23 estudis\* , 521 pacients
- 2006-2008: 6 estudis\*, 217 pacients

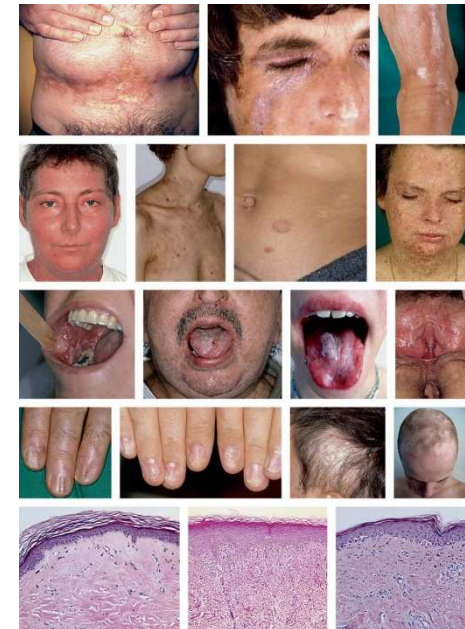
*\*observacionals i /o retrospectius*

- Índex de resposta per òrgans afectats:
  - Cutània: 68% ( rang 29-100%) 18 estudis
  - Hepàtica: 63% 10 estudis
  - Mucosa: 63% 9 estudis

## ***Flowers, Blood 2008,Jul 11,112:2667-74:***

assaig prospectiu randomitzat 97 pacients GVHDc

- 14% resposta, grup control 8% (p=0,51 n.s.) a 12 setmanes
- Disminució necessitats d'esteroides(p=0,04).



***GvHD refractari a esteroides: > 20 estratègies terapèutiques diferents  
i índex resposta 25-75%***

# Malaltia de l'empelt contra l'hoste aguda a-GvHD

The effect of intensified extracorporeal photochemotherapy on long term survival in patients with severe acute graft-versus-host disease . **Greinix H et al.**

**Haematologica 2006 91, 4005-4008**

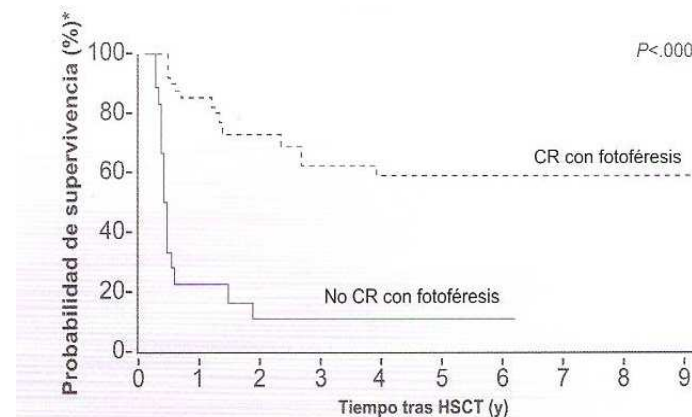
Fase II

A-GvHD refractari a esteroides. Seguiment 52 mesos (10-108m)

Índex (%) resol.lució completa aGVHD



Increment probabilitat de supervivència en Pacients que responen a la fotoafèresi (59% a 4 anys vs 11% ;  $p < 0,001$ )



# Trasplantament cardíac

## Photopheresis in Solid Organ Transplant Rejection

Marisa B. Marques,<sup>1\*</sup> and Hande H. Tuncer<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Department of Pathology, Division of Laboratory Medicine, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama*

<sup>2</sup>*Division of Hematology-Oncology, Tufts-New England Medical Center, Boston, Massachusetts*

Photopheresis has become a key component in the therapeutic armamentarium of cutaneous T-cell lymphoma, graft-versus-host disease following stem cell transplant, and allograft rejection of solid organs such as heart. Although it is considered a new treatment modality in its present form, the field of phototherapy dates back thousands of years. In this review, the reader will learn more about the history of photopheresis and how it became a therapeutic alternative for patients with solid organ transplants. An extensive literature search will highlight the evidence-based benefits of photopheresis (or lack thereof). A discussion of the mechanism of action of photopheresis and the technical aspects of the procedure will also be covered. Since photopheresis may be the best tolerated form of immunomodulation, current promising, albeit preliminary data on its efficacy warrant further investigation and understanding. *J. Clin. Apheresis* 21:72–77, 2006. © 2006 Wiley-Liss, Inc.

**Key words:** photopheresis; rejection; heart transplant; immunomodulation

1 assaig clínic randomitzat

ECP 2,1 menys probabilitat de rebuig; vs 2,6 amb fàrmacs immunosupressors

Dubtes:

- ❖ Frecuència i durada de la FTEC
- ❖ Sinèrgies amb altres tractaments: Igs, Plasmafèresi, o Immunosupressors
- ❖ Efectes a llarg termini de la inducció de tolerància??

# Altres usos: Malaltia de Crohn

## Extracorporeal Photopheresis for the Treatment of Refractory Crohn's Disease: Results of an Open-label Pilot Study


Maria T. Abreu, MD,<sup>1</sup> Christian von Tirpitz, MD,<sup>2</sup> Robert Hardi, MD,<sup>3</sup> Martin Kaatz, MD,<sup>4</sup> Gert Van Assche, MD,<sup>5</sup> Paul Rutgeerts, MD,<sup>5</sup> Emil Bisaccia, MD,<sup>5</sup> Sergi Goerdts, MD,<sup>7</sup> Stephen Hanauer, MD,<sup>8</sup> Robert Knobler, MD,<sup>9</sup> Peter Mannon, MD,<sup>10</sup> Lloyd Mayer, MD,<sup>11</sup> Thomas Ochsenkuhn, MD,<sup>12</sup> William J. Sandborn, MD,<sup>13</sup> Dennis Parenti, MD,<sup>14</sup> Kevin Lee, MD,<sup>14</sup> Walter Reinisch, MD,<sup>15</sup>  
the Crohn's Disease Photopheresis Study Group

**Inflamm Bowel Dis 2009 jun 15(6) 829-36**

Evidència actual basada en estudis amb nombre reduït de n<sup>o</sup> pacients  
Poca evidència de l'eficàcia.

NICE: procediment que ha de ser utilitzat en el contexte d'investigació. (Febrer-2009)

Issue date: February 2009



**National Institute for Health and Clinical Excellence**

### Extracorporeal photopheresis for Crohn's disease

**1 Guidance**

1.1 Current evidence on extracorporeal photopheresis (ECP) for Crohn's disease is based on reports that include a very small number of patients. These reports describe no major safety issues but they provide little evidence of efficacy. Therefore, this procedure should not be used outside the context of research.

**2.2 Outline of the procedure**

2.2.1 Extracorporeal photopheresis involves drawing blood from the patient via a peripheral line. The leukocyte-containing buffy coat cells, which include mononuclear cells (one subgroup of which is the T-cells that are thought to be involved in Crohn's disease) and platelets are separated from the red blood cells. The red blood cells and the remaining plasma are then returned

## Altres usos: Fibrosis sistèmica nefrogènica

- *Fibrosis sistèmica nefrogènica* 2008 *J Clin Apher* Mathur *J Clin Apher*. 2008;23(4):144-50.
- Extracorporeal photopheresis improves nephrogenic fibrosing dermopathy/nephrogenic systemic fibrosis: three case reports and review of literature.
- [Mathur K](#), [Morris S](#), [Deighan C](#), [Green R](#), [Douglas KW](#).
- Clinical Apheresis Unit, The Beatson, West of Scotland Cancer Center, Glasgow, Scotland, United Kingdom.
- Nephrogenic fibrosing dermopathy/nephrogenic systemic fibrosis (NFD/NSF) is a recently recognized systemic fibrosing disorder that develops in the context of renal insufficiency. Its predominant manifestation is severe cutaneous fibrosis, often causing disabling contractures of neighboring joints. No therapy is consistently effective, and etiology and pathogenesis remain obscure. However, gadolinium-containing contrast agents used in magnetic resonance imaging or angiography have recently been strongly linked to the development of fibrosis in NSF. We report a clinical response to treatment with extracorporeal photopheresis (ECP) using the Therakos UVAR XTS system in three cases of NFD/NSF associated with flexion contractures affecting all four limbs. All three patients were receiving renal replacement therapy for longstanding end-stage renal failure. All three showed clinical response with softening of skin plaques at the end of four cycles, and improved range of movement in all four limbs on completion of treatment. The first patient, with NFD/NSF of 4.5 year's duration, was able to resume most activities of daily living although still chairbound, while a second patient with more recent onset of NSF was able to walk short distances with the help of Zimmer frames by the end of 16-18 cycles of treatment, having been chairbound pretreatment. A third patient with milder initial symptoms also experienced significant improvement after a shorter course of ECP treatment. Our experience with these three patients confirms previous case reports, suggesting that ECP may be effective in NFD/NSF.
- PMID: 18633995 [PubMed - indexed for MEDLINE]

# Fotoafèresi Extracorpòrea (ECP)

## 1. Què es?

- Procediment tècnic
- Fàrmac: psoralè

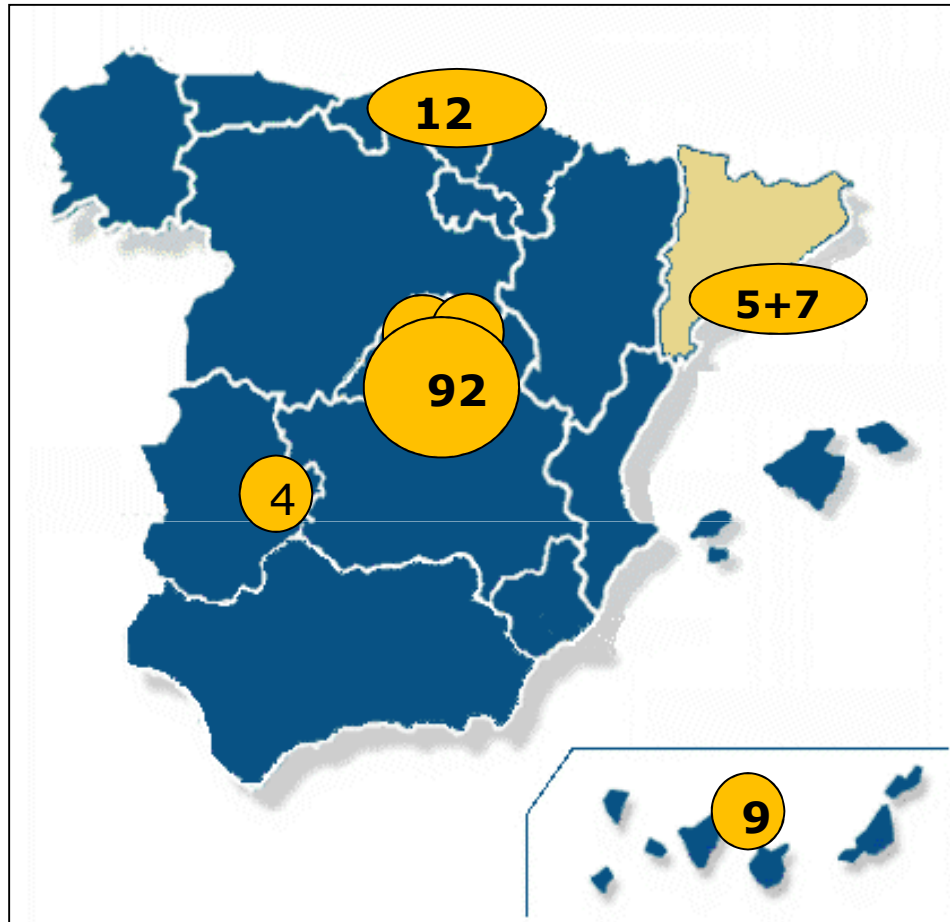
## 2. Mecanisme d'acció

## 3. Aplicació clínica

## **4. Organització a Catalunya**

## 5. Casos clínics

## Situació actual 2010 : Fotoafèresi a Espanya



### Des de 1990:

- **129 pacients tractats**
- **7 centres a 5 CCAA**  
(Astúries, Extremadura, Catalunya, Canàries i Madrid)

### Diagnòstics:

- **c- GvHD** 67 (52%)
- **Limfoma T cutan** 34 (26%)
- **Esclerosi sistèmi** 10 (8%)
- **Pèufig** 7 (5%)
- **Artritis psoriàsica** 5 (4%)
- **Altres** 6 (5%)

# Fotoafèresi a Catalunya



## 1. Fotoafèresi: cartera de serveis del BST

Resposta a la demanda de Serveis d'Hematologia Clínica

## 2. Grup de treball de Fotoafèresi:

**Serveis d' Hematologia TPHA + Serveis de Transfusió - BST**

V.Hebron, Bellvitge, Sant Pau, Germans Trias i Pujol , H.Clínic

BST- Teràpia ce-lular i Lab. Immunologia LIRAD

## 3. Consensuar protocol:

Criteris selecció pacients

Esquema terapèutic

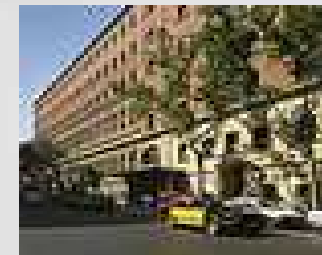
Estandarització del seguiment

Monitorització de les incidències

Criteris d'avaluació de la resposta

1<sup>a</sup> reunió: 17/07/2008

1er tractament: 17/03/2009



## **PROTOCOL Fotoafèresi i Banc de Sang i Teixits (BST)**

Criteria de selecció pacients:

GvHD crònic resistent o intolerant a tract. Immunosupresor

### **Esquema terapèutic**

- ❖ inicial: 2 procediments /setmana x 4 setmanes ( 8 proc.)
- ❖ seguir: 2 procediments/ 2 setmanes x 3 mesos (12 proc.)
- ❖ manteniment: 2 procediments /mes x 8 mesos (16 proc.)

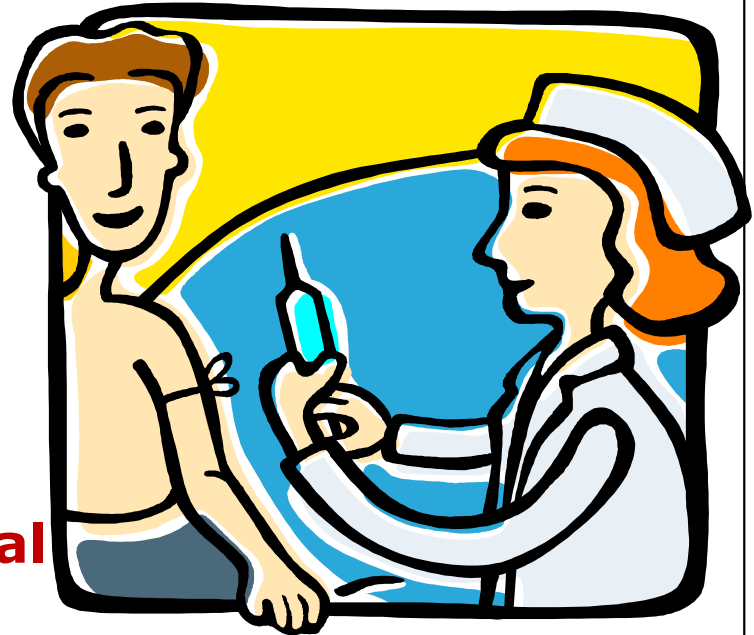
***1er tractament Fotoafèresi BST: 17/03/09***

### **Disseny assaig clínic multicèntric prospectiu:**

- ❖ GvHDc i afectació pulmonar (Bronquiolitis Obliterant)

## Preparació del malalt per Fotoafèresi

- Hidratació
- Dieta baixa en greixos
- Medicació ?
- Accés venós: perifèric o central**
- Informació/ formació pacient
- Protecció de la llum solar (ocular i cutània)



# Efectes adversos de la fotoafèresi

*Greinix et al. Blood 2000*

	No. patients	No. episodes (%)
Decrease in Hb $\geq$ 1 g/dL	19	74 (16)
Renewed RBC transfusion requirement	10	28 (8)
Drop of ANC to $<$ $1.5 \times 10^9/L$	17	40 (9)
Drop of ANC to $<$ $1 \times 10^9/L$	7	12 (3)
Drop of ANC to $<$ $0.5 \times 10^9/L$	5	5 (1)
Decrease of Plts $\geq$ 50%	15	75 (16)
Drop of Plts to $<$ $20 \times 10^9/L$	5	8 (2)
Renewed Plts transfusion requirement	7	20 (4)
<b>Bacterial infections</b>		
Sepsis	7	9
Urinary tract	2	2
Sinusitis	1	1
Ileitis	1	1
Fever of unknown origin	14	21
<b>Viral infections</b>		
CMV reactivation	11	12
Herpes simplex/zoster	7	14
<b>Fungal infections</b>		
Sepsis	1	2
Stomatitis	4	4
Bleeding	3	3

Hb indicates hemoglobin; RBC, red blood cells; ANC, absolute neutrophil counts; Plts, platelets; CMV, cytomegalovirus.

✓ Molt ben tolerat

✓ Molèstia: catèter central

✓ Hipotensiò en nens

# Seguretat i efectes adversos de la Fotoafèresis

- Més de 500.000 tractaments des de 1987
- Incidència reaccions adverses <0,003% . Procediment extremadament segur.

## Efectes adversos

més comuns:

Nàusees  
Febre 4-12 h post y calfreds  
Cefalea

menys freqüents:

Hipotensió  
Síncop vasovagal  
Infecció cutània localitzada al lloc de venipunció  
Anèmia y coagulació abnormal (Heparina)  
Septicèmia

No increment de 2es neoplàsies

Reportats :mieloma m, ca. colon, ca renal, Enf Hodgkin, i ca escamós.



Nuevo Cinturón de Seguridad

La Dirección Nacional de Vialidad ha aprobado un nuevo modelo de cinturón de seguridad, luego que extensas pruebas demostraron que este modelo ha disminuido en un 45% los accidentes de tránsito, cuando está correctamente instalado

# Fotoafèresi Extracorpòrea (ECP)

## 1. Què es?

- Procediment tècnic
- Fàrmac: psoralè

## 2. Mecanisme d'acció

## 3. Aplicació clínica

## 4. Organització a Catalunya

## 5. Casos clínics

## PACIENTS: Fotoafèresi BST 1 any ( març 2009- març 2010)

pacients	procediments	mitjana proced/pacient	rang
7 (3 nens)	136	20	(4-38)

- **4 GvHD crònic**
- **1 GvHD agut pediàtric**
- **1 Malaltia de Crohn**
- **1 Escleromixedema**

# **RESULTATS BST**

## **Casos clínics:**

**Dra C.Barrenetxea.**

**Dra. S.Brunet**

**Dra. T.Olivé**

**Dra. M.Mañosa**

**Dra. Eva Martínez-Cáceres**



**Moltes gràcies**

**abosch@bstcat.net**