

Granulocitoaferesi selettiva

Rita Duce

***Servizio di immunoematologia
trasfusionale***

Ospedale Az.Univ. San Martino

Genova

Granulocitoaferesi terapeutica

*Procedura di aferesi selettiva
di:*

- *granulociti*
- *monociti/macrofagi*

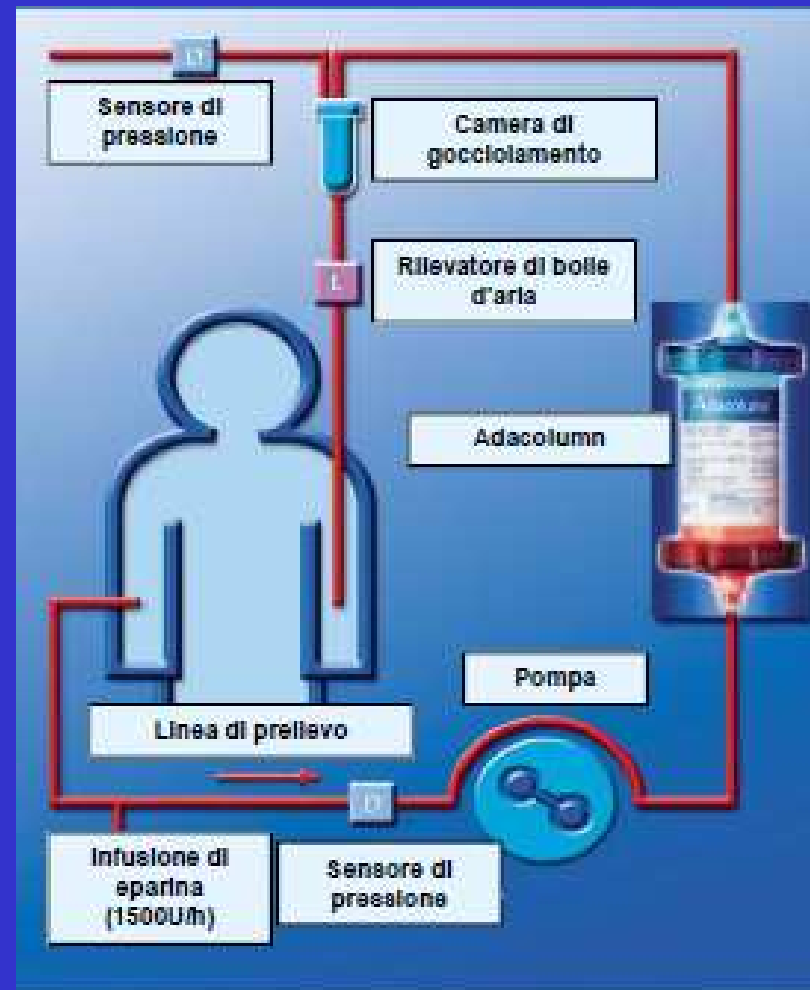
*finalizzata al trattamento di
malattie auto-immunitarie*

Terapia con Adacolumn: -indicazioni cliniche

- *La Granulocito aferesi con Adacolumn si è dimostrata efficace principalmente nel trattamento di pazienti affetti da Colite Ulcerosa e Malattia di Crohn di grado moderato o severo e con refrattarietà o dipendenza alla terapia steroidea*

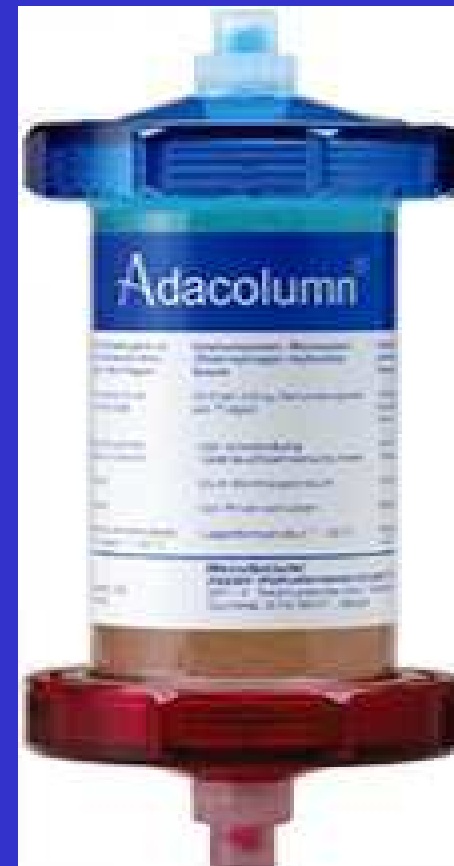
Terapia con Adacolumn

Adasystem:

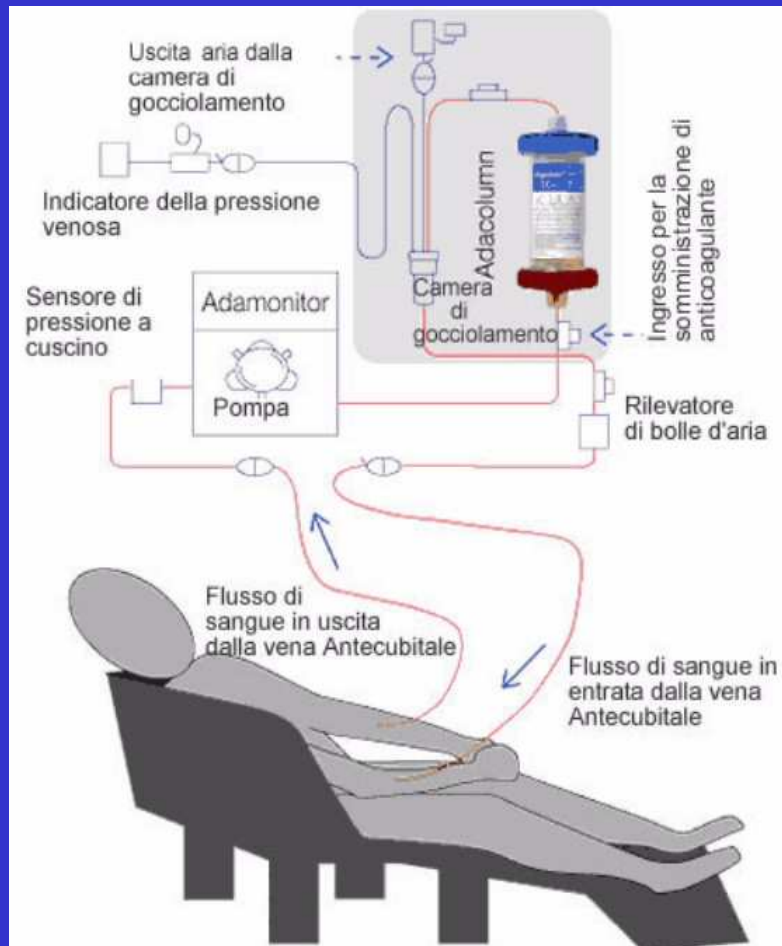


Colonna Adacolumn

- *Colonna di poli carbonato*
- *capacità 335ml*
- *3500 biglie di acetato di cellulosa del diametro di 2mm sospese in soluzione salina isotonica.*
- *Adsorbimento di neutrofili , monociti /macrofagi*

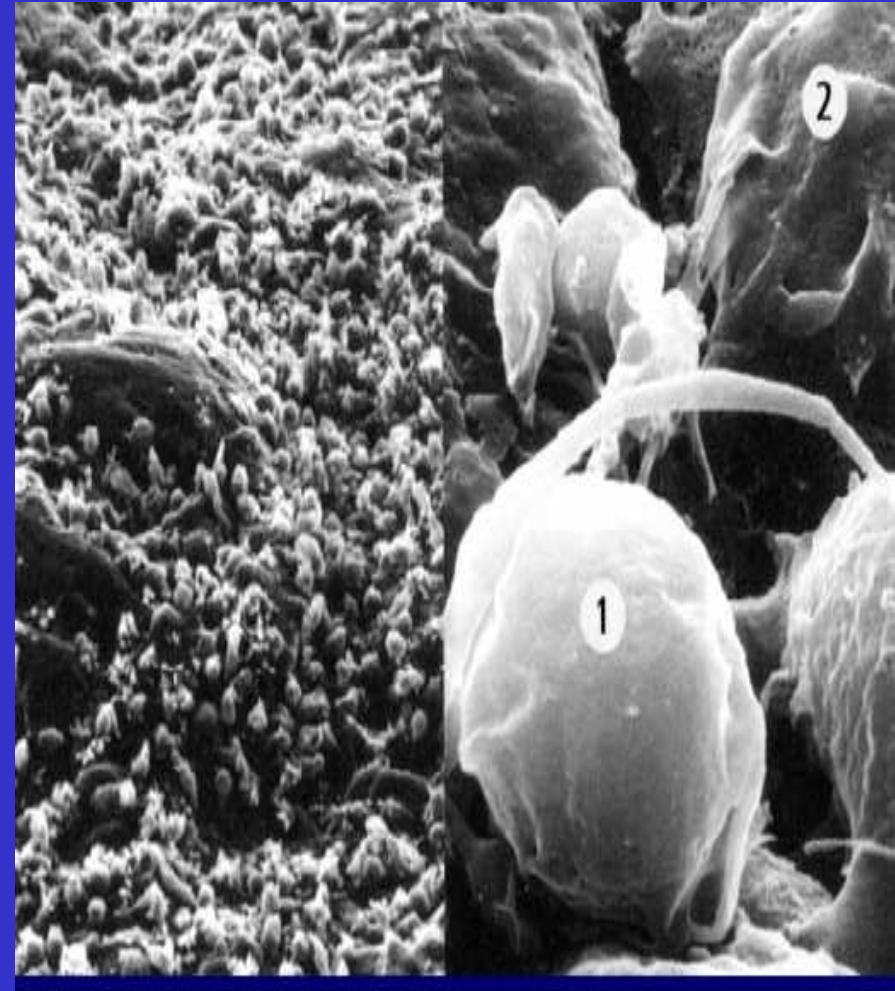
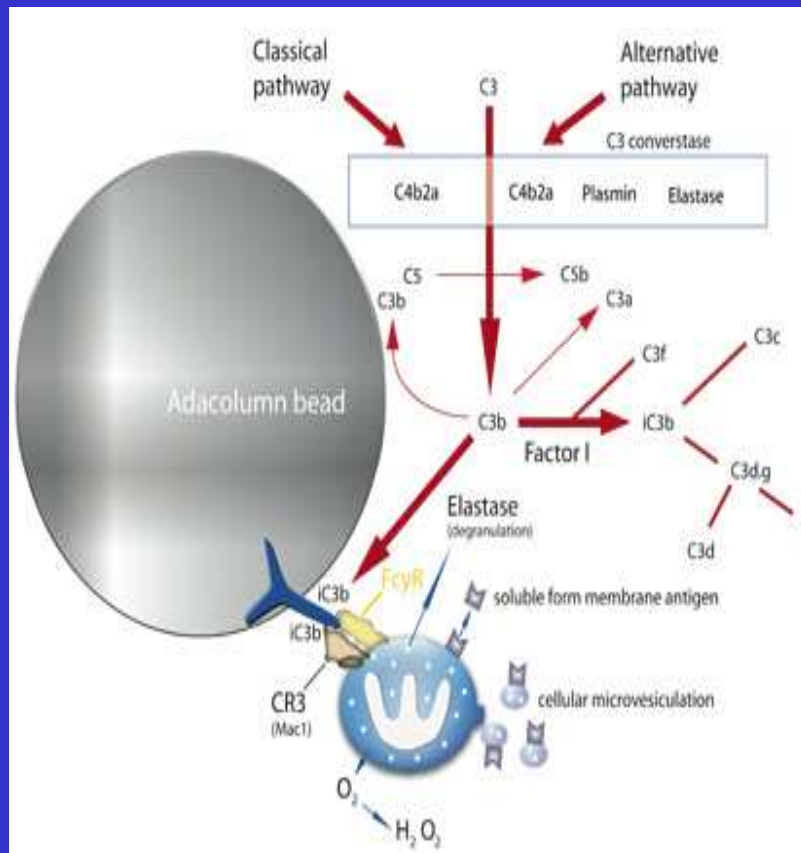


Procedura



- *Aferesi veno venosa*
- *Durata :60 min*
- *Flusso ematico: 30ml/min*
- *Volume totale sangue processato :1800ml*
- *Anticoagulante:eparina sodica 1500/2500 UI/h*

Adacolumn *meccanismo d'azione*

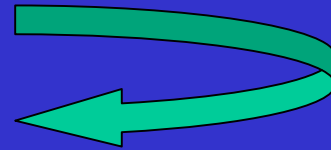


Meccanismo d'azione

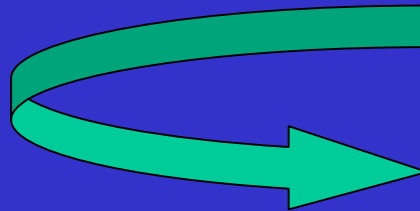
- *Gli ICC e le IgG presenti nel circolo ematico del paziente vengono adsorbite dalle biglie di acetato di cellulosa contenute nella colonna.*
- *Attivazione del complemento con liberazione dei frammenti C3a, C5a, C3b, C4a.*
- *Il C3b e le IgG in particolare si depositano sulla superficie delle biglie.*
- *Legame di neutrofili e monociti alle IgG e al C3b attraverso i recettori specifici quali FC γ R (CD16) e i recettori per i frammenti CR1, CR3, CR4.*

Meccanismo d'azione

- *adsorbimento ed attivazione di Granulociti e Monociti con*

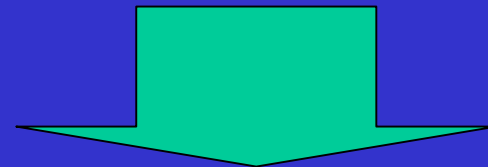


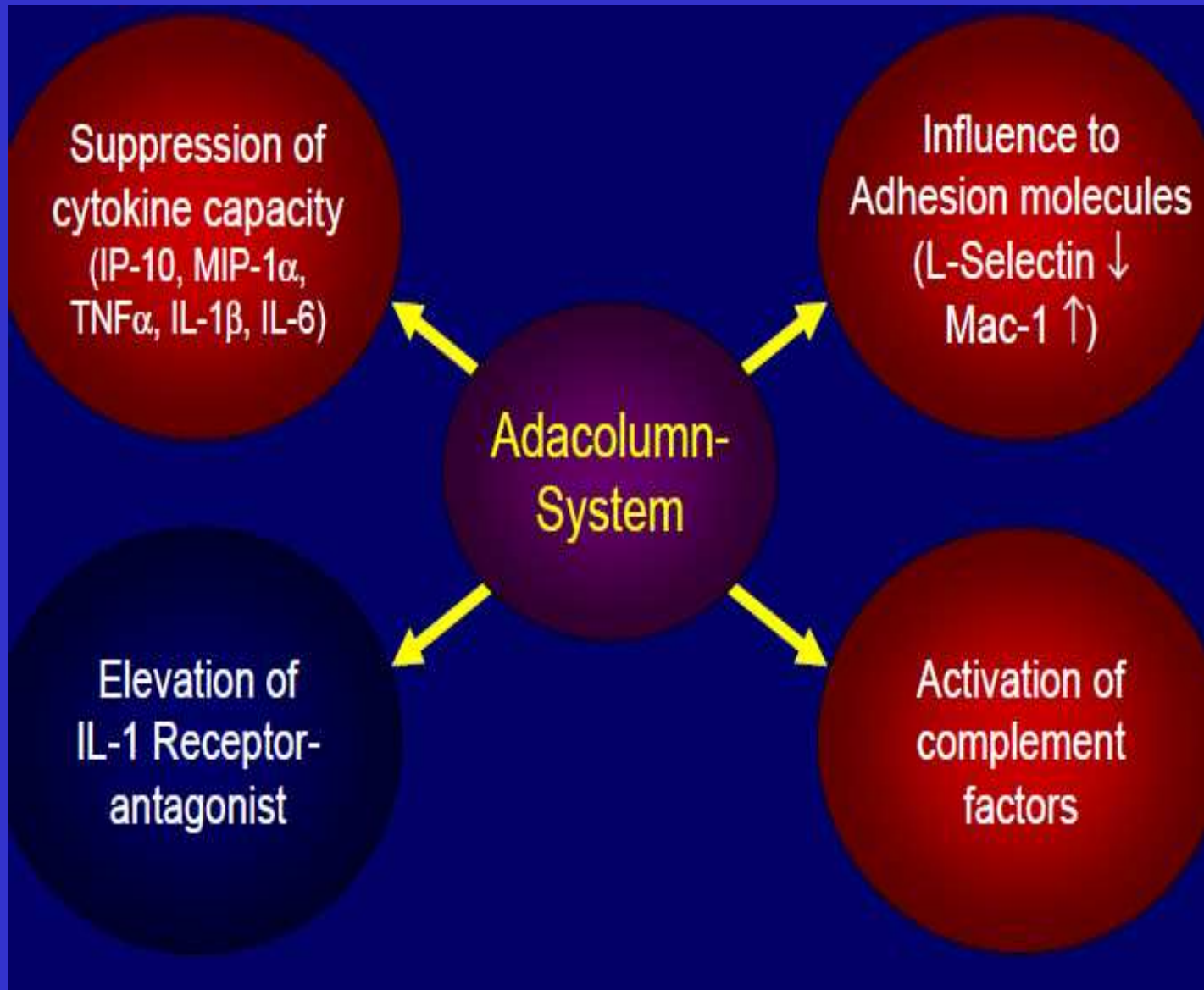
Effetto immuno modulante



• ***Immunomodulazione***

- *riduzione di CK pro infiammatorie (TNF- α , IL6, IL8, IL1)*
- *Incremento dei livelli del recettore per IL1 e del TNF- α (Ilra, TNF- α RI/RII) ad azione antinfiammatoria*
- *Stimolazione della produzione da parte del midollo osseo di granulociti immaturi CD10 negativi con minor rilascio di mediatori dell'infiammazione*





Immunomodulazione

- *Modulazione dell'espressione di molecole di adesione*



- *Diminuzione della L-selectina con conseguente riduzione della migrazione e infiltrazione dei leucociti nella mucosa intestinale.*

*durante ogni singola procedura
è possibile rimuovere il:*

65% dei granulociti

55% dei monociti

2% dei linfociti

Protocollo terapeutico

standard :

un aferesi a settimana per cinque settimane

protocolli modificati :

due sedute a settimana o un totale di dieci sedute della durata di 90 minuti sono state applicate in pazienti affetti da malattia particolarmente severa.

Terapia con adacolumn

eventi avversi

- *eventi avversi osservati :*
- *Ansia, anemia, dolore addominale, con frequenza del 5%*
- *Ipotensione, palpitazioni, vertigine, nausea, brividi in meno del 5% dei casi*

Costi

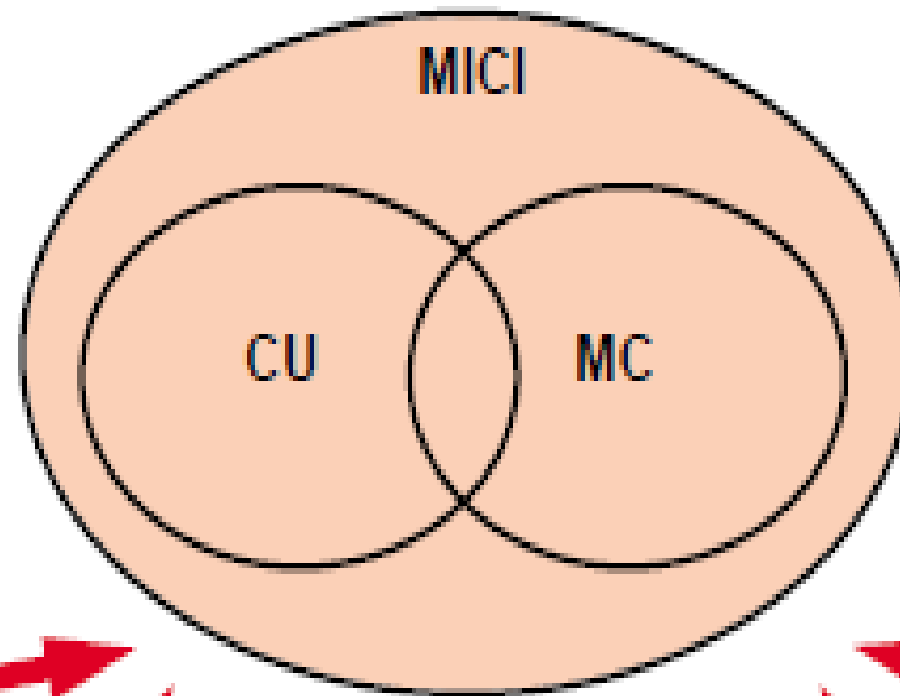
- *Costi elevati (circa 1200 euro a procedura)*
- *Ma se l'efficacia del trattamento è tale da ridurre la percentuale di ricoveri, terapie ed interventi chirurgici, migliorando la qualità di vita del paziente, la valutazione economica globale potrebbe essere vantaggiosa*

ETIOLOGIA delle MICI

- ***Multi fattoriale***
- *Interazione fra fattori genetici
(associazione con HLA classe II, in particolare HLA DR2 per Colite ulcerosa)*
- *Alterazione della flora batterica*
- *Difetto della barriera difensiva mucosa*
- *Alterata risposta del sistema immunitario delle mucose a normali stimoli antigenici*

Geni della suscettibilità

Fattori ambientali



**Geni di specificità
della malattia**

**Geni determinanti
il fenotipo**

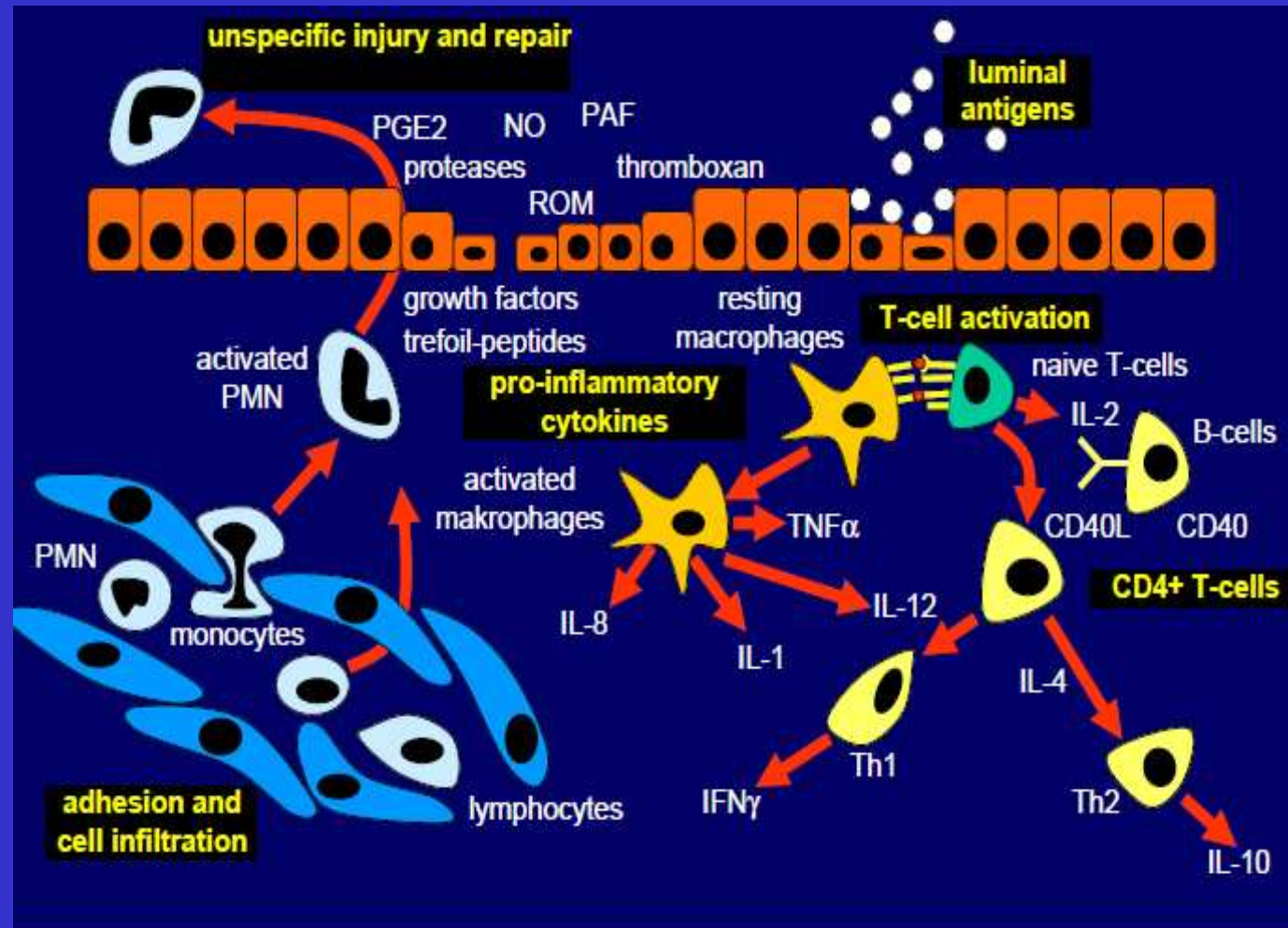
Fattori ambientali

Fattori ambientali

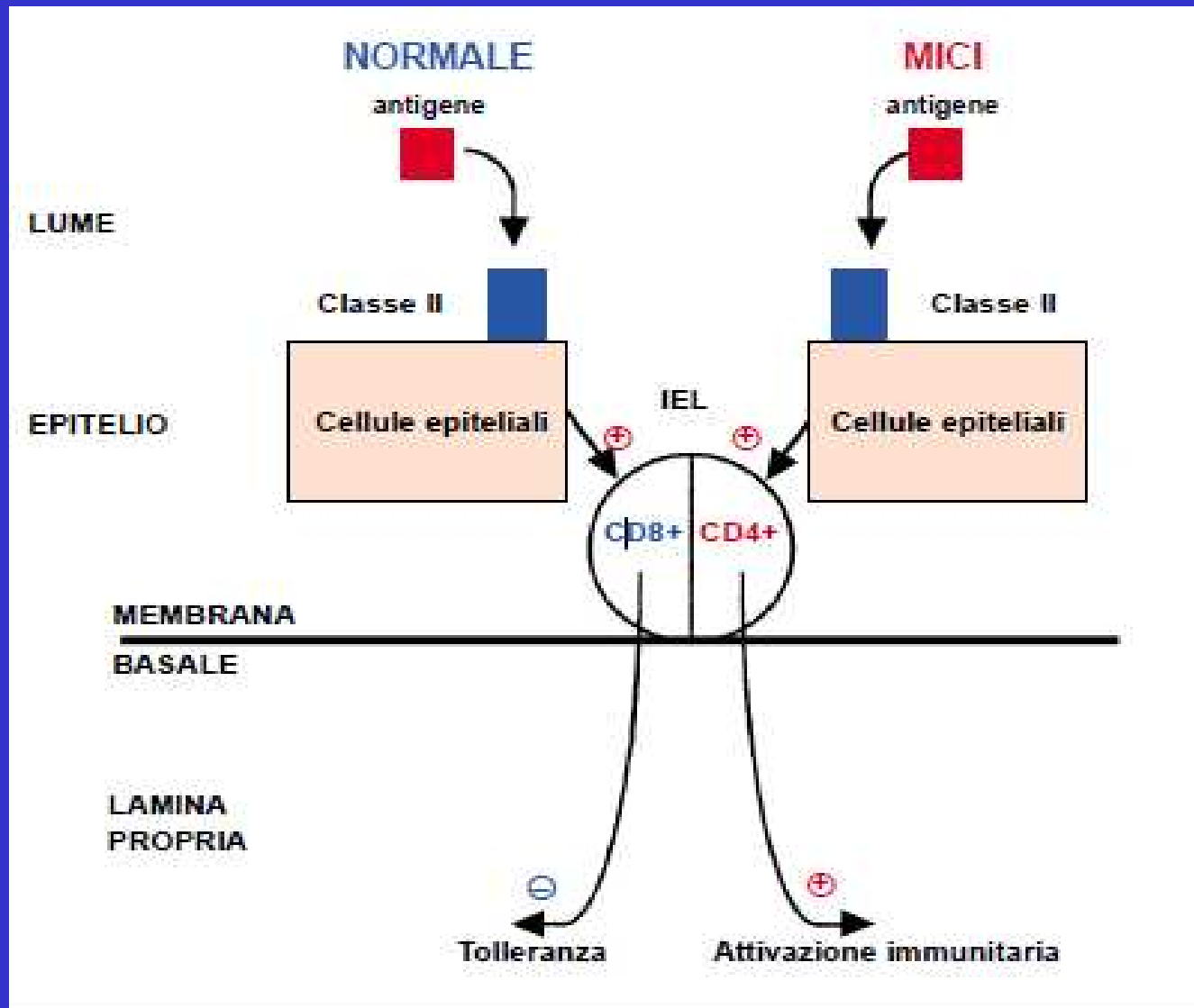
Tabella 1 - Geni della predisposizione alle MICI, e relativi cromosomi

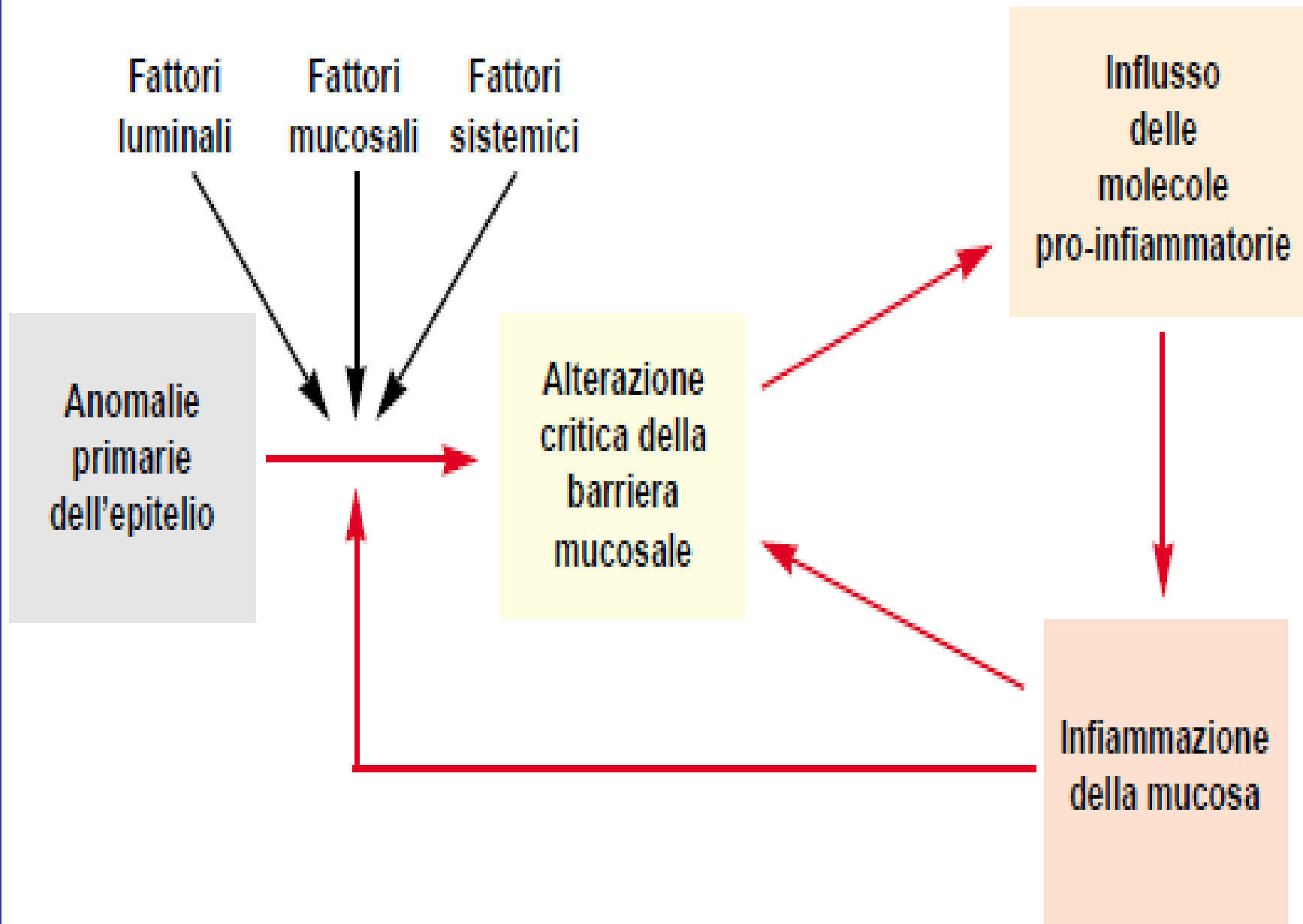
Geni	Cromosomi
GNAI ₂ , hMLH ₁ , FHIT	3
recettori EGF, HGF, MLH ₁ , MUC ₃	7
IFN- γ , IL-1 $\alpha\beta$, integrina β 7, ERBB ₃ , recettore Vit. D	12
recettore IL-4, integrina CD11, E-caderina	16

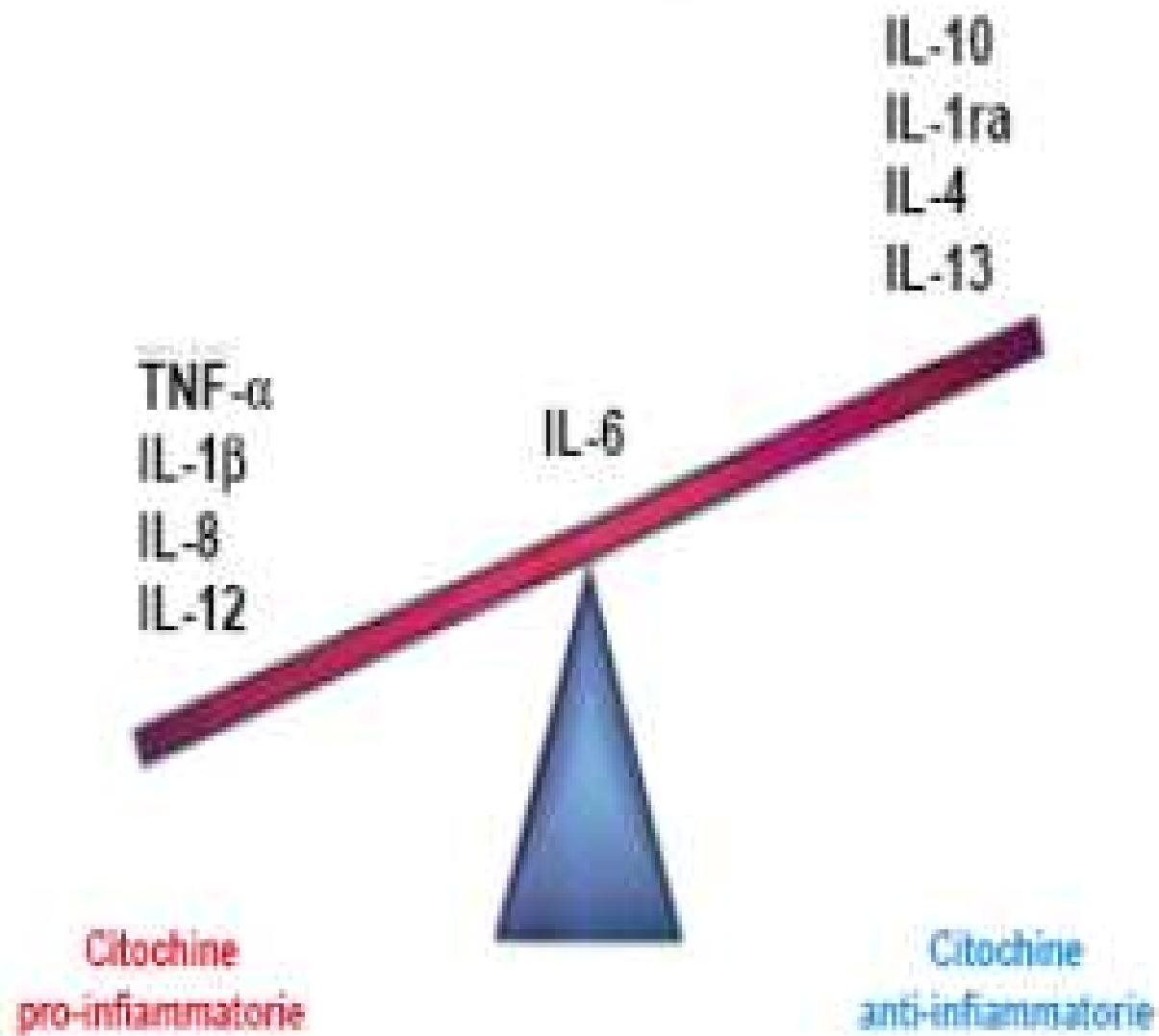
Patogenesi delle M.I.C.I



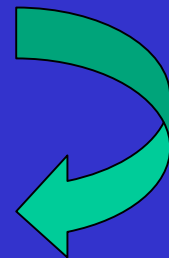
Patogenesi delle M.I.C.I





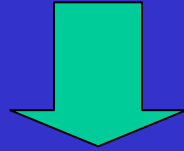


- *Fattori endogeni ed esogeni determinerebbero una alterata funzione immunitaria della mucosa intestinale in soggetti predisposti*
- *attivazione cronica del sistema immunitario in particolare dei linfociti T*



- ***Nella MC*** :prevalente risposta di tipo TH1 con liberazione di mediatori pro infiammatori :TNF-alfa, INF gamma.
- ***Nella RCU*** :ruolo prioritario della risposta TH2 con produzione di IL-4, IL-5, IL-10.

- *Le citochine pro infiammatorie*



- *promuovono la produzione di collagene*
- *Stimolano la fibrogenesi*
- *Attivano le metallo proteinasi*
- *Attivano il sistema della coagulazione nel sito di infiammazione*

Manifestazioni cliniche

intestinali



- *Alterazione alvo*
- *Dolore addominale*
- *Sanguinamento GI*

extraintestinali



- *Cutanee*
- *Oculari*
- *Articolari epatiche*
- *coagulative*

Anamnesi

- Dolore addominale
- Diarrea
- Perdita di peso o ritardo nella crescita
- Febbre
- Storia familiare di MICI

Esame obiettivo

- Dolorabilità alla compressione del quadrante inferiore destro, con o senza masse addominali palpabili

Radiografia

- Anomalie del tenue
- Clisma opaco con reflusso ileale per anomalie dell'ileo terminale

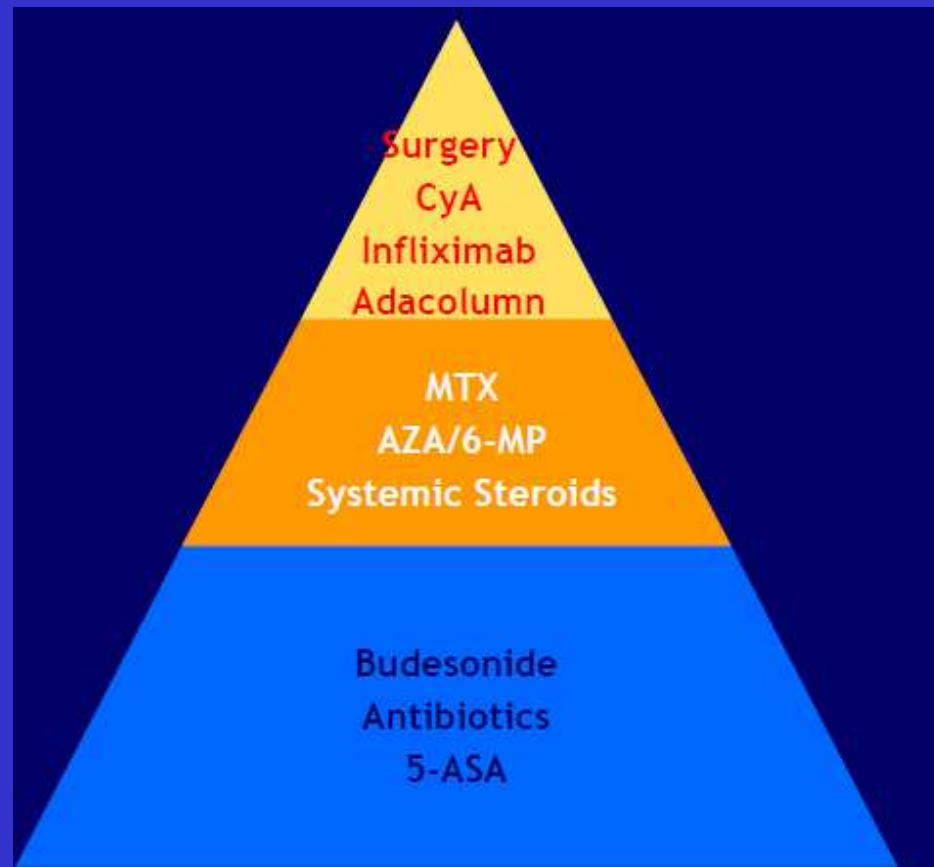
Esami di laboratorio

- Anemia
- VES elevata
- Ipoalbuminemia
- Ipocolesterolemia

Terapia Convenzionale

- *Malattia di Crohn*
- *Th nutrizionale*
- *Corticosteroidi*
- *Mesalazina*
- *Azatioprina*
- *Metotrexate*
- *Anti TNF alfa*
- *Colite ulcerosa*
- *Corticosteroidi*
- *Mesalazina*
- *azatioprina*

Terapia con Adacolumn



Nostra casistica

Numero totale pazienti 27

<i>RCU</i>	<i>MC</i>	<i>N° procedure</i>	<i>N° ritrattamenti</i>	<i>Steroido- dip.</i>
<i>18</i>	<i>9</i>	<i>5/10</i>	<i>2/10 procedure ciascuno</i>	<i>si</i>

ORIGINAL ARTICLE

Clinical Effectiveness of Selective Granulocyte, Monocyte Adsorptive Apheresis with the Adacolumn[®] Device in Ulcerative Colitis

Brigitte Habermalz · Stefan Sauerland

Table 2 Description of patients ($n = 594$ in total) and medical therapy in the randomized controlled trials

Authors, year	Patients	GMA apheresis therapy	Control therapy	Clinical outcomes assessed	Time
Shimoyama et al. 1999 [18]	Active UC No data on CAI $n = 120$ (60 vs 60)	Frequency: 1/week Duration: 5 weeks	Steroid dosage increased (doubled)	Remarkable improvement and improvement (based on clinical, endoscopic and laboratory parameters) Side effects	1, 3, and 7 weeks
Hanai et al. 2004 [26]	Active UC with relapse during prednisolone tapering CAI = 9 $n = 69$ (46 vs. 43)	Frequency: 1/week (if CAI <12) or 2/week in the first 3 weeks then 1/week (if CAI >12) Duration: up to 10 weeks (=11 sessions)	Steroid dosage (prednisolone) increased, then tapering off	Remission (CAI <4), improvement (CAI and DAI decreased) CAI (Rachmilewitz) and DAI (Mayo Score) Steroid dosage and medication usage	6, 12, 24 weeks
Nakamura et al. 2004 [17]	Active UC requiring prednisolone CAI = 10 $n = 20$ (10 vs. 10)	Frequency: 1/week Duration: 5 weeks	Medical therapy continued unchanged	Response (definition unclear) CAI (Rachmilewitz) Blood in stool, stool frequency Endoscopic score (Meyers)	12 weeks
Bresci et al. 2007 [16]	Active UC with pancolitis requiring mesalamine CAI = 8 $n = 40$ (20 vs. 20)	Frequency: 1/week Duration: 5 weeks	Steroids (MP 0.8-1.0 mg/kg/day) for 2 weeks, then tapering off (if CAI <6)	Remission (CAI <5 and EI <3), partial remission (CAI <5 and EI >3) CAI and EI (both Rachmilewitz) Side effects	12 weeks
Hanai et al. 2008 [19]	Active UC requiring different medication CAI = 15 $n = 70$ (35 vs. 35)	Frequency: 2/week for 3 weeks, then 1/week Duration: up to 8 weeks (=11 sessions)	Steroids (prednisolone 40-60 mg/day) for 1 week, then tapering off	Remission (CAI <4), response (CAI <5) Steroid medication use Side effects	12 weeks
Maiden et al. 2008 [21]	Asymptomatic inflammatory bowel disease (62% UC, 38% Crohn's disease) CAI data not available $n = 60$ (29 vs. 31)	Frequency: 1/week Duration: 5 weeks	Medical therapy continued unchanged	Relapse, time to relapse Side effects	24 weeks
Sands et al. 2008 [15]	Active UC requiring different medication CAI data not available, Mayo score = 9 $n = 215$ (143 vs. 72)	Frequency: about 1/week Duration: 9 weeks	Medical therapy continued unchanged	Remission (Mayo score <2 and no rectal bleeding), response (Mayo score reduction ≥ 3) Endoscopy (response and remission) Quality of life (generic and disease-specific instruments) Side effects	12 weeks

UC Ulcerative colitis, CAI clinical activity index, DAI disease activity index, EI Endoscopic index, CDAI Crohn's disease activity index, MP methylprednisolone

Table 1 Summary of trials of GMCAP therapy using Adacolumn for patients with active UC

Authors (yr)	Indications for GMCAP	n	Apheresis protocol	Adverse effects (% of patients)	Efficacy (%)
Shimoyama <i>et al</i> ^[9] (2001)	Refractory to conventional drugs	53	Standard ¹	9%	Remission: 21% Improvement: 37%
Tomomasa <i>et al</i> ^[10] (2003)	Steroid-refractory children	12	1 session/wk for 5-10 wk	9%	Improvement: 67%
Hanai <i>et al</i> ^[11] (2003)	Steroid-refractory Steroid-naive	31 8	10 or 11 sessions over 11 wk	18%	Remission: Steroid-refractory 81% Steroid-naive 88% Improvement: Steroid-refractory 6% Steroid-naive 12%
Suzuki <i>et al</i> ^[12] (2004)	Steroid-naive	20	2 sessions/wk for 3-5 wk	10%	Remission: 85%
Naganuma <i>et al</i> ^[13] (2004)	Steroid-refractory Steroid-dependent	44	Standard ¹	5%	Remission: 55% Improvement: 20%
Hanai ^[14] (2004) ²	Steroid-dependent	46	11 sessions over 10 wk	22%	Remission: 83%
Yamamoto <i>et al</i> ^[15] (2004)	Mild-to-moderate active distal disease	30	Standard ¹	27%	Remission: 70% Improvement: 17%
Domenech <i>et al</i> ^[16] (2004) ³	Steroid-dependent	14	Standard ¹	15%	Remission: 62% Improvement: 14%
Kanke <i>et al</i> ^[17] (2004)	Mild-to-severe disease	60	10 sessions over 12 wk ⁴	18%	Remission: 23% Improvement: 60%
Kim <i>et al</i> ^[18] (2005)	Refractory to conventional drugs	27	Standard ¹	11%	Improvement: 70%

This study was a randomized controlled trial comparing efficacy of GMCAP and prednisolone. This study also included 12 patients with Crohn's disease.

Conclusioni

- In base ai recenti studi di metanalisi condotti, si può affermare che :
la granulocitoaferesi selettiva può essere considerata come valida alternativa e/o completamento dei trattamenti farmacologici nei pazienti con M.I.C.I ed in particolare nella RCU .*