

Sistemi per aferesi terapeutica

## Immunoadsorbimento

Per il trattamento efficace delle malattie autoimmuni



Fresenius Medical Care

# Veloce, efficace e selettivo

## Sommario

Veloce, efficace e selettivo	2
In coppia, per una maggiore efficacia	4
Raggiungere i valori target con facilità	8
Immunoassorbimento, tecnicamente parlando	10
Bibliografia	12

Capita spesso che il sistema immunitario del paziente necessiti di un supporto efficace: è il caso delle malattie autoimmuni o dei trapianti d'organo.

Fresenius ha messo a punto una risposta efficace a questa esigenza: l'immunoassorbimento con Immunosorba® (Fig. 1a) o GLOBAFFIN® (Fig. 1b). Si tratta di terapie che consentendo di rimuovere la maggior parte dei componenti patogeni: è questa la differenza fondamentale tra l'immunoassorbimento e le terapie farmacologiche che utilizzano sostanze farmacologicamente attive.

Per questo, l'aferesi terapeutica e, in particolare l'immunoassorbimento, rappresentano un'opzione terapeutica per le patologie mediate (o causate) da autoanticorpi, soprattutto quando causate da autoanticorpi di classe IgG e refrattarie alle terapie farmacologiche.

Attraverso l'immunoassorbimento, gli autoanticorpi vengono rimossi rapidamente ed efficacemente dal flusso sanguigno del paziente, permettendo una riduzione selettiva della concentrazione di anticorpi IgG nel sangue, nel più breve tempo possibile.

## Immunoassorbimento con Immunosorba®

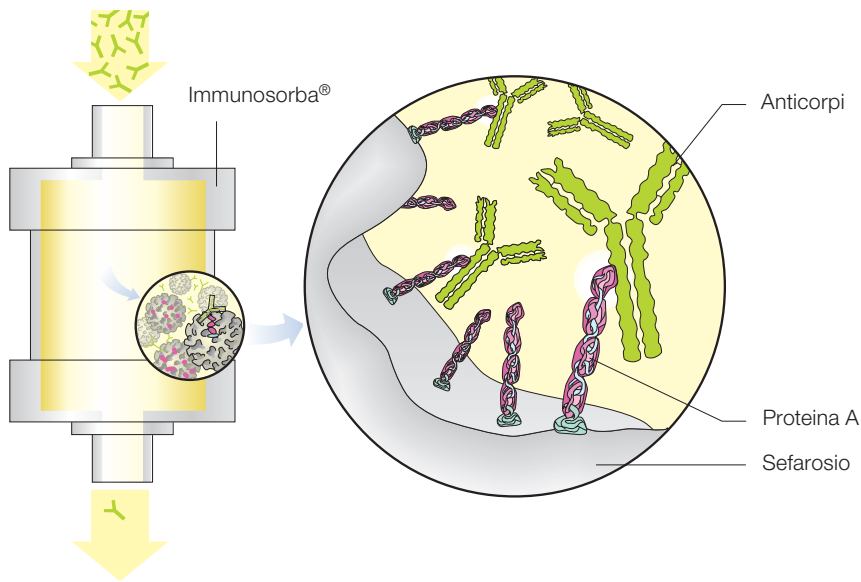


Fig. 1a: gli adsorbitori Immunosorba® utilizzano la proteina A, capace di legare gruppi di anticorpi in modo specifico.

## Immunoassorbimento con GLOBAFFIN®

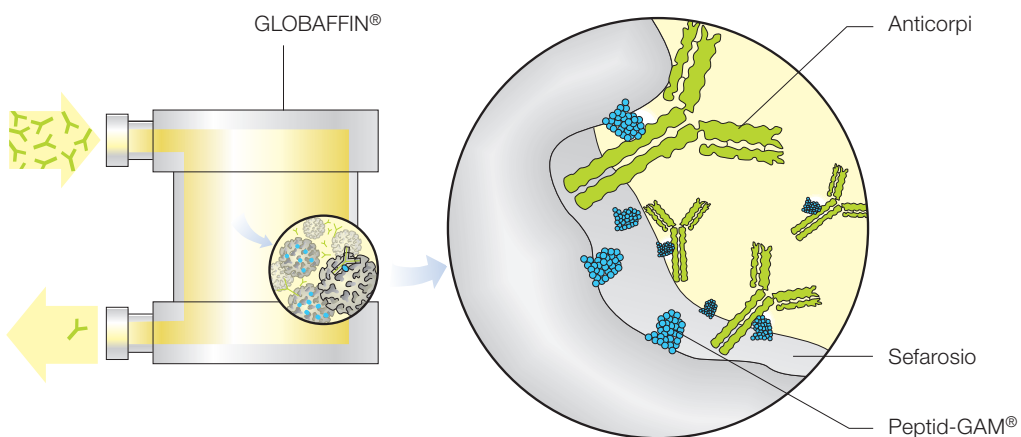


Fig. 1b: l'immunoassorbitore GLOBAFFIN® a banda larga utilizza i ligandi Peptid-GAM® per legare gli anticorpi.

# In coppia, per una maggiore efficacia

## Due adsorbitori che si alternano

Per molte malattie autoimmuni e nei trapianti, è necessario eliminare quanti più anticorpi possibili, nel minor tempo possibile. Poiché un solo adsorbitore esaurisce velocemente la propria capacità di adsorbimento, è in questi casi che l'applicazione di due adsorbitori risulta particolarmente efficace. Nel corso del trattamento, i due adsorbitori lavorano in modo alternato:

mentre uno adsorbe, l'altro viene desorbito, e viceversa. Durante il trattamento, questa rigenerazione può avvenire quante volte è necessario ai fini del trattamento stesso (Fig. 2a).

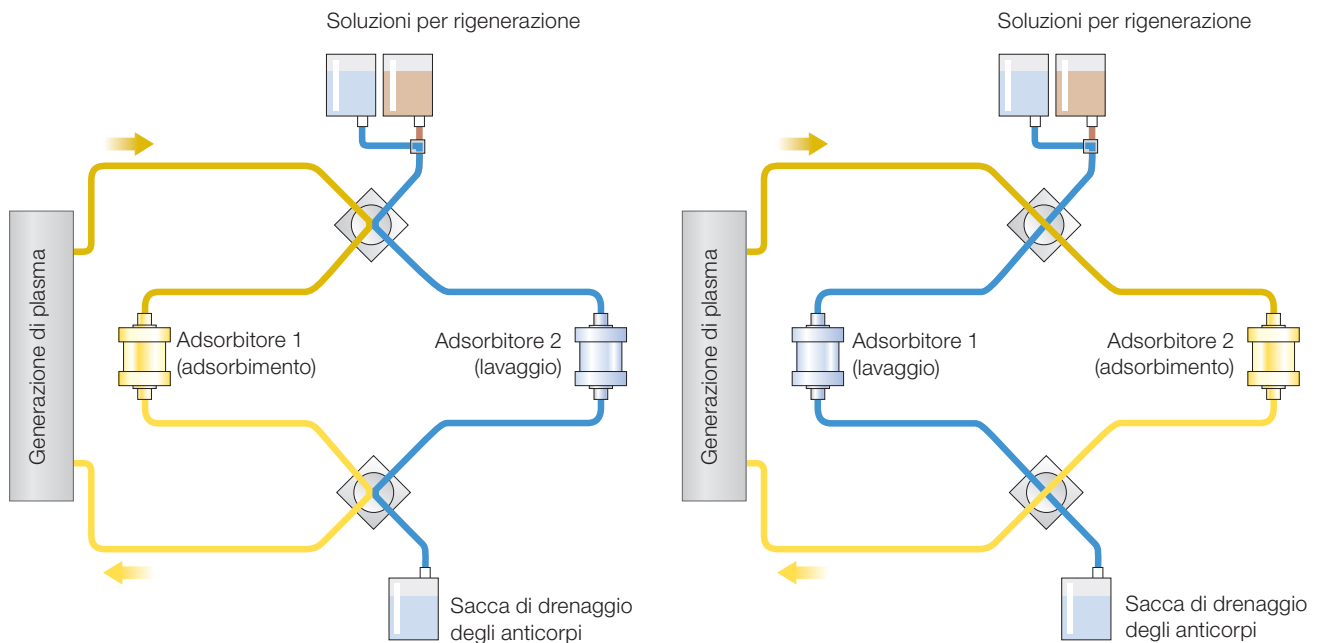


Fig. 2a: il principio di funzionamento dell'immunoafesi con due adsorbitori. Per eliminare gli anticorpi, un adsorbitore viene perfuso con il plasma, mentre, in contemporanea, il secondo adsorbitore viene rigenerato.

La rigenerazione avviene in tre fasi (Fig. 2b):

1. Il plasma ancora contenuto nell'adsorbitore viene re-infuso nel paziente utilizzando una soluzione neutra.
2. Quindi, l'adsorbitore viene lavato con eluato, una soluzione acida. L'eluato rimuove gli anticorpi dall'adsorbitore, preparandolo per il ciclo successivo.
3. L'eluato viene sostituito da una soluzione neutra. A questo punto l'adsorbitore è completamente rigenerato.

Il nuovo ciclo di trattamento ha inizio quando la soluzione neutra viene sostituita con il plasma. A questo punto la soluzione viene scaricata nell'apposita sacca di scarto. Appena l'adsorbitore viene riempito con il plasma, il plasma purificato, ripulito dagli anticorpi, viene re-infuso nel paziente.

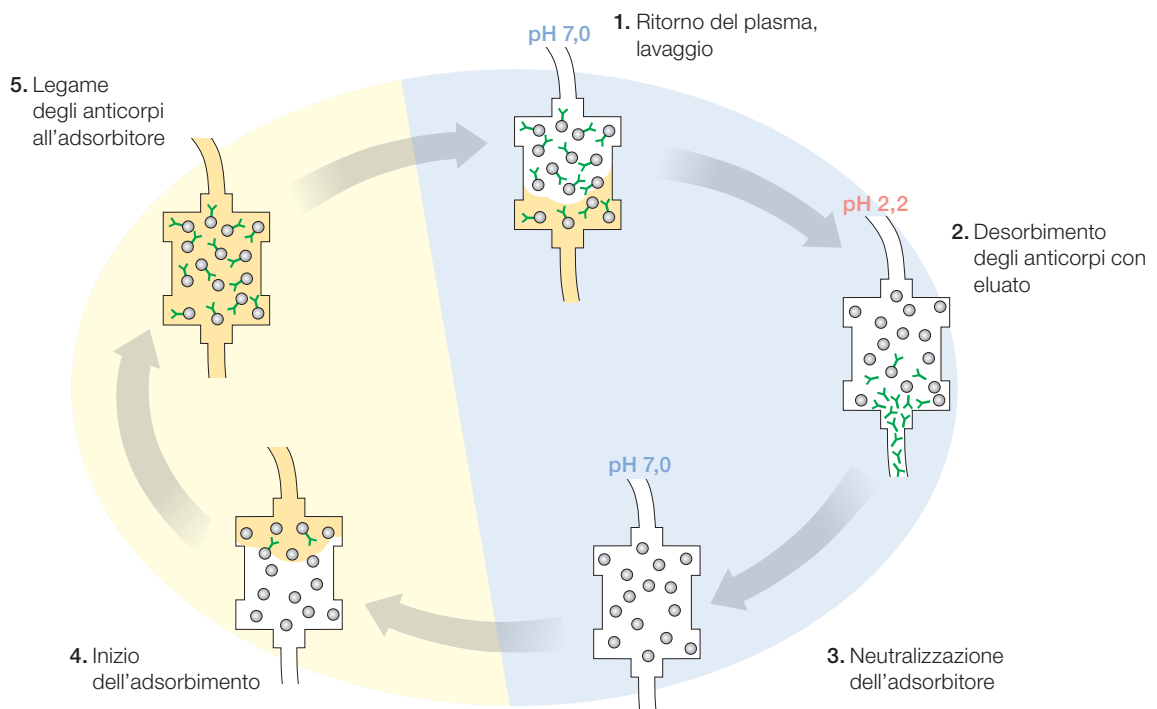


Fig. 2b: le singole fasi della rigenerazione sono:

1. Lavaggio e ritorno del plasma con soluzione neutra
2. Desorbimento degli anticorpi con soluzione acida di eluato
3. Neutralizzazione dell'adsorbitore con tampone neutro

A questo punto, l'adsorbitore è pronto per il ciclo di trattamento successivo, cioè è stato preparato per l'adsorbimento degli anticorpi.

## Due adsorbitori, capacità maggiore

L'utilizzo di due adsorbitori comporta un'elevata ed efficace eliminazione di immunoglobuline per l'intera durata del trattamento: la capacità di adsorbimento totale non si limita alla capacità di adsorbimento dell'adsorbitore. Inoltre, il volume di plasma varia in modo considerevole da paziente a paziente. Questa metodica permette di adattare specificamente il dosaggio dell'immunoassorbimento al volume di plasma del singolo paziente. Di norma, consente il trattamento di un volume di plasma da 1,5 a 2,5 volte il volume di plasma del paziente. La riduzione degli anticorpi IgG è di circa il 61 % con un volume di plasma pari a 1,5 volte il volume di plasma del paziente e di circa l'87 %

con un volume di plasma pari a 2,5 volte il volume di plasma del paziente (Fig. 3).

L'aspetto che rende questa procedura di immunoassorbimento unica nel suo genere è l'elevato grado di selettività che la contraddistingue. Questa peculiarità consente di applicare schemi terapeutici con più trattamenti in giorni consecutivi, indispensabili per la rimozione di altre componenti essenziali del plasma (quali l'albumina e il fibrinogeno) che risultano di difficile eliminazione (Fig. 4). Con altre procedure extracorporee, quali lo scambio plasmatico, tutto ciò non è possibile.

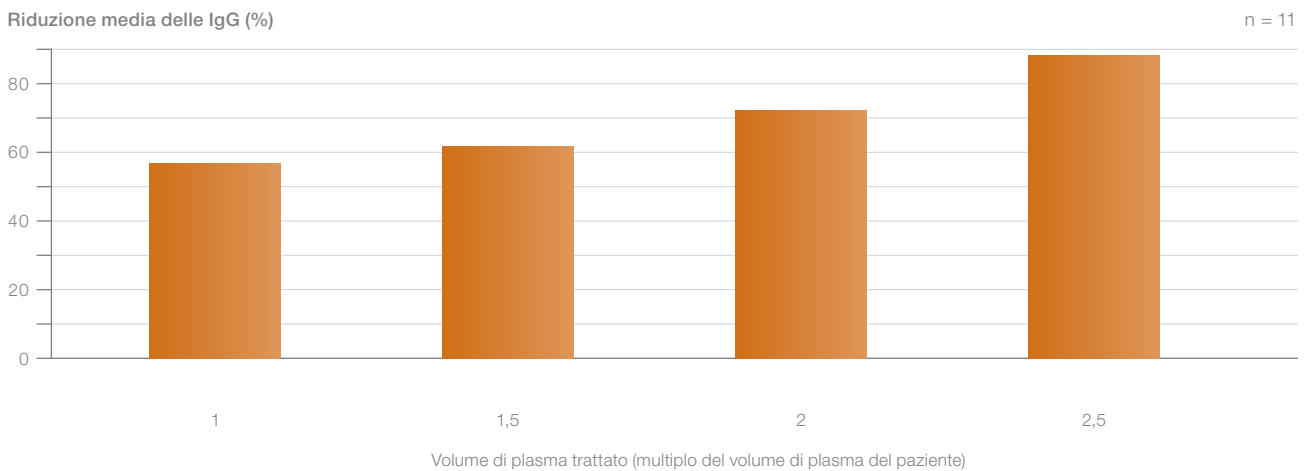


Fig. 3: riduzione media delle IgG (%) sulla base del volume di plasma trattato (adattato da 1)

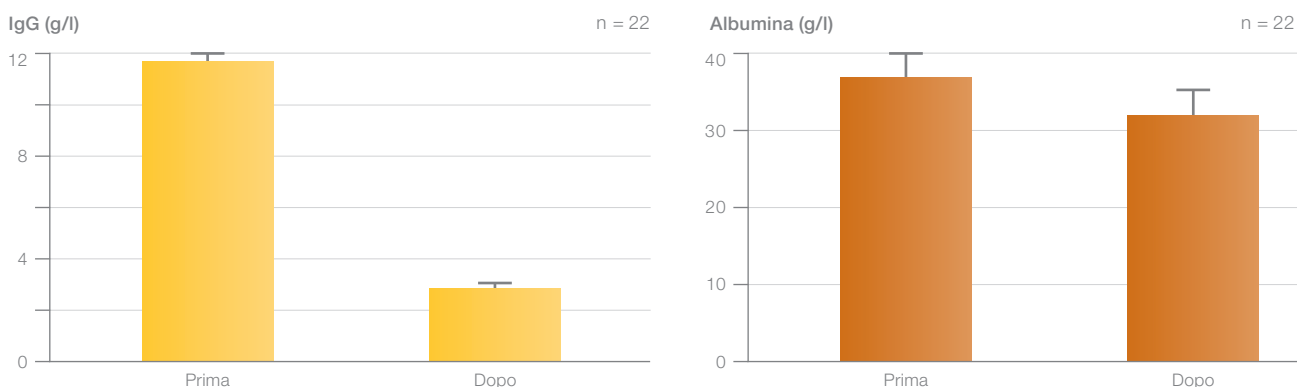


Fig. 4: riduzione media delle IgG e di albumina a seguito di un trattamento di più di un volume di plasma > 7,5 l. La riduzione delle IgG è pari al 75%, dell'albumina è del 10% (adattato da 2)

## Una metodica di successo per molteplici applicazioni

L'immunoassorbimento viene applicato con successo nel trattamento di molte disfunzioni immunologiche e in aree cliniche molto differenti tra loro.

### Cardiologia

- Cardiomiopatia dilatativa (DCM)
- Cardiomiopatia diabetica
- Ipertensione polmonare

### Ematologia

- Emofilia con inibitori del fattore VIII o IX
- Porpora trombotica trombocitopenica (TTP)
- Sindrome emolitico-uremica indotta da chemioterapia (c-HUS)
- Sindrome da antifosfolipidi

### Trapianto

- Iperimmunizzazione anti-HLA
- Rigetto umorale acuto (AHR)
- Trapianto renale
- Trapianto cardiaco

### Dermatologia

- Pemfigo vulgaris
- Pemfigo foliaceo
- Pemfigoide bolloso
- Pemfigoide gestazionale
- Epidermolisi bollosa acquisita

### Neurologia

- Sindrome di Guillain-Barré (GBS)
- Miastenia grave (MG)
- Polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP)
- Sclerosi multipla
- Sindrome di Lambert-Eaton
- Sindrome dell'uomo rigido (SMS, stiff man syndrome)
- Sindrome di Morvan

### Reumatologia

- Lupus eritematoso sistemico (LES)
- Granulomatosi di Wegener
- Artrite reumatoide

### Nefrologia

- Glomerulonefrite rapidamente progressiva (RPGN)
- Sindrome di Goodpasture
- Glomerulosclerosi focale segmentaria (GSFS)

# Raggiungere i valori target con facilità

## Due adsorbitori ottengono di più

Per le varie indicazioni terapeutiche di immunoadsorbimento sono previsti diversi valori target e, quindi, diversi tassi di riduzione. Ecco perché, in letteratura, gli schemi terapeutici possono differire in termini di volume di plasma trattato e frequenza di trattamento (Fig. 5)<sup>5</sup>.

Al termine del trattamento, nel sangue del paziente rimangono solo alcuni anticorpi: la maggior parte di essi si trova nello spazio extravasale. Questo comporta il rapido fluire degli anticorpi dai compartimenti extravasali

allo spazio intravasale, cosicché i livelli di immunoglobulina nel sangue tornano ad aumentare prima dell'inizio del trattamento previsto per il giorno successivo (Fig. 6)<sup>4</sup>.

Attraverso il trattamento con due adsorbitori in diversi giorni consecutivi, la concentrazione di anticorpi intra ed extravasale può ancora essere ridotta, fino al valore desiderato. Nella figura 7 viene riprodotto l'andamento seghettato della concentrazione di anticorpi IgG durante una terapia della durata di alcuni giorni.

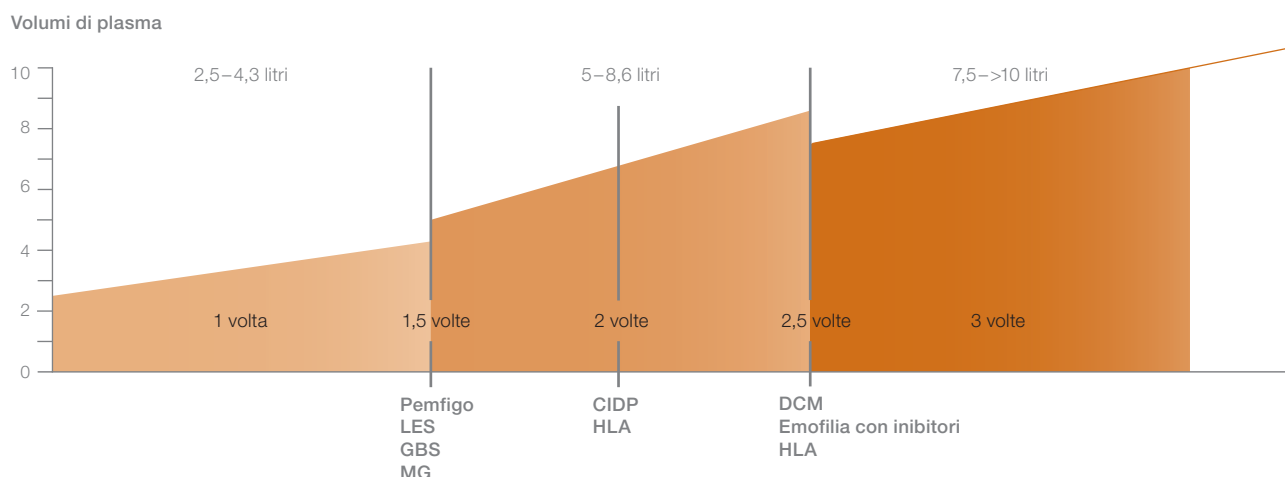


Fig. 5: il volume di plasma dipende dall'indicazione terapeutica

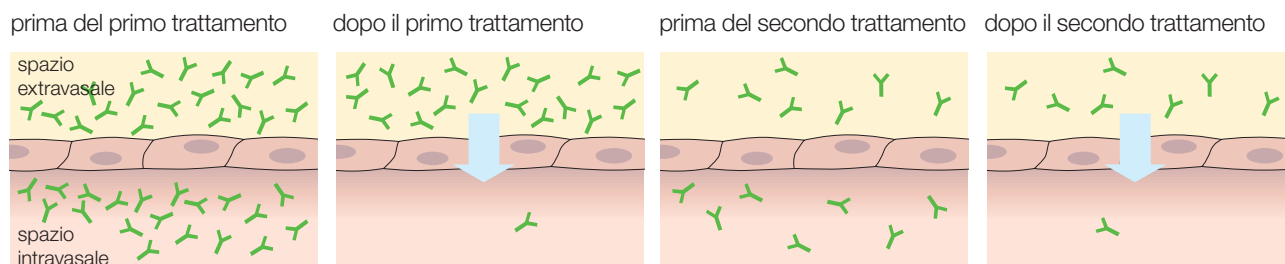


Fig. 6: principio di redistribuzione degli anticorpi tra lo spazio intravasale e quello extravasale durante l'immunoadsorbimento nel corso di vari giorni consecutivi

## Trattamenti frequenti per un alto tasso di successo

Trattando un volume di plasma pari a 2 volte e mezzo il volume di plasma del paziente per 5 giorni consecutivi, la riduzione degli anticorpi IgG è **del 95%** (schema

terapeutico tipico per il trattamento della cardiomiopatia dilatativa idiopatica e dell'emofilia con inibitori) (Fig. 7a e 7b).

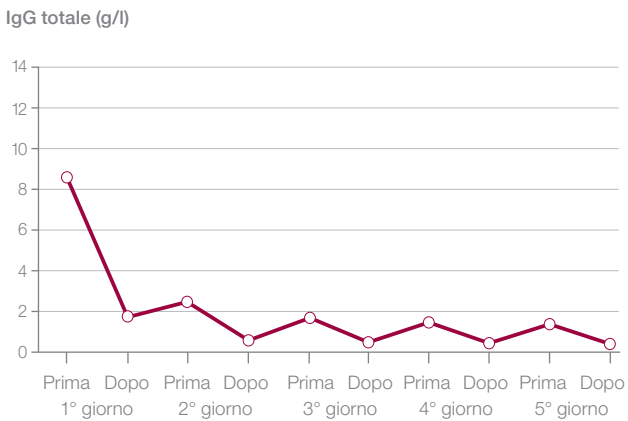


Fig. 7a: cambiamento della concentrazione di IgG nel sangue di un paziente affetto da DCM durante l'immunoafèresi (adattato da 2)

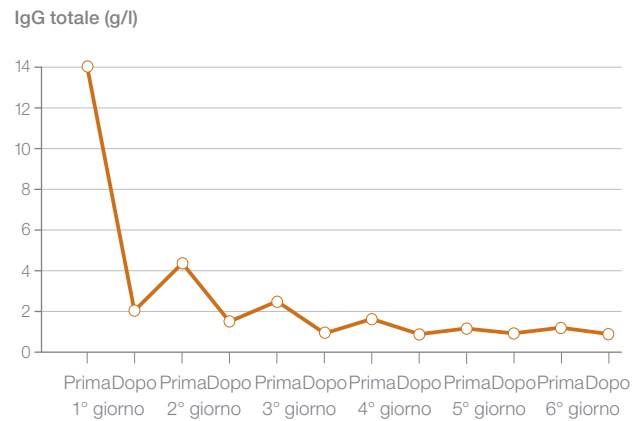


Fig. 7b: cambiamento della concentrazione di IgG nel sangue durante l'immunoafèresi. Dati relativi a un paziente affetto da emofilia con inibitori acquisita (autoanticorpi del fattore VIII), con volume di trattamento pari a 2,36 volte il volume di plasma del paziente (adattato da 2)

# Immunoadsorbimento, tecnicamente parlando

Il sangue anticoagulato del paziente viene separato in plasma e cellule ematiche con l'ausilio del plasmafiltratore **Art** Universal (Fig. 8a) oppure di un separatore cellulare (AS.TEC 204, COM.TEC) (Fig. 8b). Il plasma per l'aferesi, ottenuto con questa metodica in modo continuo, viene fatto fluire in uno dei due adsorbitori (Immunosorba® o GLOBAFFIN®) e liberato da anticorpi e complessi immunitari (v. anche pagina 3, Fig. 1a e 2b). Il monitoraggio e la regolazione del flusso del plasma e delle soluzioni di lavaggio sono eseguiti tramite l'apparecchiatura per aferesi ADAAsorb.

In un primo momento, uno dei due adsorbitori viene caricato con anticorpi del plasma del paziente. Prima che venga esaurita la capacità ligante dell'adsorbitore, il plasma viene guidato attraverso il secondo adsorbitore. Appena gli anticorpi si legano al secondo adsorbitore, il primo adsorbitore viene ripulito dagli anticorpi e preparato per un secondo ciclo. La commutazione tra i due adsorbitori può essere eseguita quante volte è necessario ai fini della procedura. Durante il trattamento, il plasma trattato viene costantemente ricongiunto alle cellule ematiche dal separatore plasmatico e ri-trasfuso nel paziente.



Fig. 8a: plasmafiltratore **Art** Universal con apparecchiatura per aferesi ADAAsorb



Fig. 8b: separatore cellulare COM.TEC con apparecchiatura per aferesi ADAAsorb

## Quantità e frequenza: a voi la scelta

La selettività di questa speciale metodica permette il trattamento di ampi volumi di plasma: le componenti essenziali del plasma non vengono, infatti, in alcun modo intaccate da questa procedura così selettiva.

I vantaggi: la commutazione tra un adsorbitore e l'altro può essere stabilita e ripetuta dall'operatore quante volte sarà necessario all'esecuzione del trattamento. In questo modo, il processo diventa continuo, permettendo l'eliminazione di una grande quantità di anticorpi e complessi immunitari dal plasma del paziente (Fig. 9).

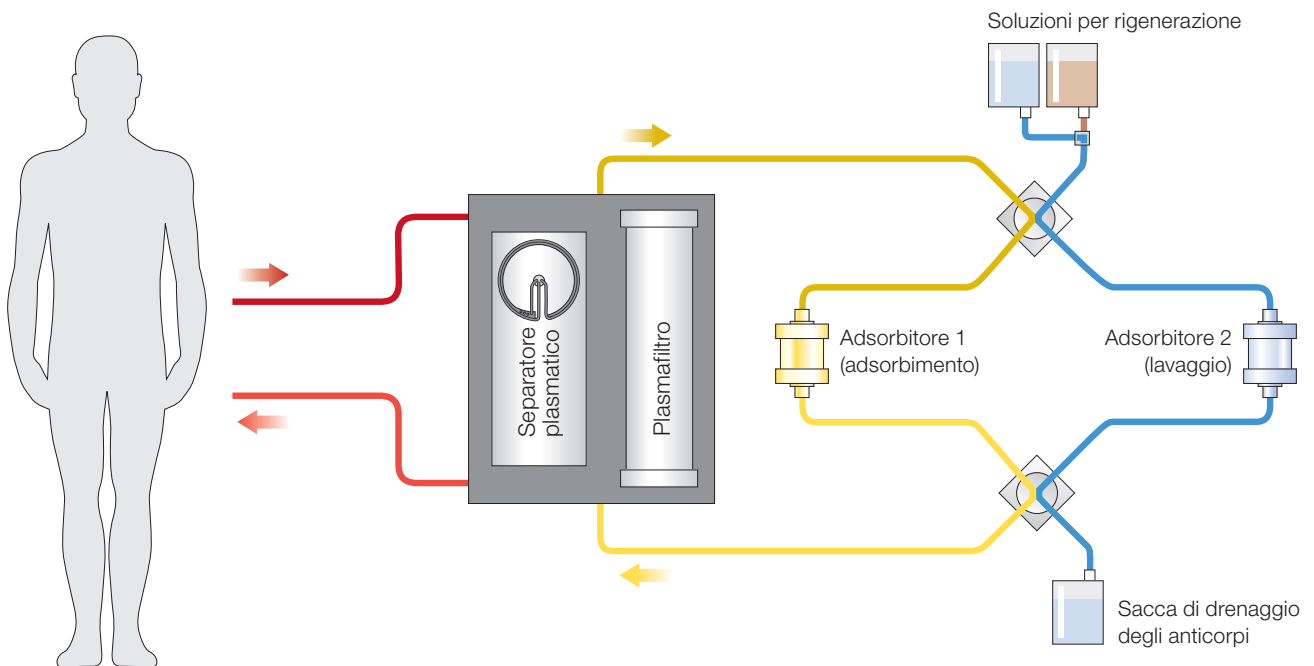


Fig. 9: il principio dell'immunoadferesi con due colonne. Mentre gli anticorpi si legano nel primo adsorbitore, il secondo adsorbitore viene rigenerato e preparato per il ciclo successivo.

## Bibliografia

- 1 Belak M, Borberg H, Jimenez C, Oette K: Technical and Clinical Experience With Protein A Immunoabsorption Columns. *Transfus. Sci.* 1994; 15: 419–422
- 2 Gjørstrup P, Watt R M: Therapeutic Protein A Immunoabsorption. A Review. *Transfus. Sci.* 1990; 11: 281–302
- 3 Staudt A, Dörr M, Staudt Y, Böhm M, Probst M, Empen K, Plötz S, Maschke HE, Hummel A, Baumann G, Felix SB; Role of Immunoglobulin G3 Subclass in Dilated Cardiomyopathy: Results from Protein A Immunoabsorption. *Am Heart J* 2005; 150(4): 729–36
- 4 Schmaldienst S, Müllner M, Goldammer A, Spitzauer S, Banyai S, Hörl WH, Derfler K: Intravenous Immunoglobulin Application Following Immunoabsorption: Benefit or Risk in Patients With Autoimmune Diseases? *Rheumatology.* 2001; 40(5): 513–21
- 5 Braun N: Fundamentals and Applications of Immunoabsorption/Norbert Braun-1st Edition – Bremen: UNI-MED, 2009
- 6 Doesch AO, Konstandin M, Celik S, Kristen A, Frankenstein L, Hardt S, Goeser S, Kaya Z, Katus HA, Dengler TJ; Effects of Protein A immunoabsorption in Patients With Advanced Chronic Dilated Cardiomyopathy. *J Clin Apher.* 2009; 24(4): 141–9
- 7 Rummeler S, Althaus K, Maak B, Barz D. A case Report of Successful Treatment With Immunoabsorption onto Protein A in Mixed Connective Tissue Disease in Childhood. *Ther Apher Dial.* 2008 Aug; 12(4): 337–42
- 8 Freedman J, Rand ML, Russell O, Davis C, Cheatley PL, Blanchette V, Garvey MB; Immunoabsorption May Provide a Cost-Effective Approach to Management of Patients With Inhibitors to FVIII. *Transfusion* 2003; 43(11): 1508–13
- 9 Négrier C, Dechavanne M, Alfonsi F, Tremisi PJ; Successful Treatment of Acquired Factor VIII Antibody by Extracorporeal Immunoabsorption. *Acta Haematol* 1991; 85(2): 107–10
- 10 Kasper S, Neurath M, Huber C, Theobald M, Scharrer I; Protein A Immunoabsorption Therapy for Refractory, Mitomycin C-Associated Thrombotic Microangiopathy. *TRANSFUSION* 2007; 47: 1263–267
- 11 Borghardt EJ, Kirchertz EJ, Marten I, Fenchel K. Protein A-Immunoabsorption in Chemotherapy Associated Hemolytic-Uremic Syndrome. *Transfus Sci.* 1998 Mar; 19 Suppl: 5–7 Transplantation
- 12 Schwenger V, Morath C; Immunoabsorption in Nephrology and Kidney Transplantation. *Nephrol Dial Transplant* (2010) 25: 2407–2413
- 13 Ruiz JC, Berciano J, Polo JM, de Francisco AL, Arias M. Treatment of Guillain-Barré Syndrome With Protein-A Immunoabsorption: Report of Two Cases. *Ann Neurol.* 1992 May; 31(5): 574–5
- 14 Rech J, Hueber AJ, Kallert S, Leipe J, Kalden JR, Beck M, Schett G, Schulze-Koops H; Remission of Demyelinating Polyneuropathy With Immunoabsorption, Low Dose Corticosteroids and Anti-CD20 Monoclonal Antibody. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 12(3): 205–208
- 15 Schneidewind JM, Winkler R, Ramlow W, Tiess M, Hertel U, Sehland D; Immunoabsorption - a New Therapeutic Possibility for Multiple Sclerosis? *Transfus Sci.* 1998 Mar; 19 Suppl: 59–63
- 16 Antozzi C, Frassoni C, Vincent A, Regondi MC, Andreetta F, Bernasconi P, Ciano C, Chang T, Cornelio F, Spreafico R, Mantegazza R; Sequential Antibodies to Potassium Channels and Glutamic Acid Decarboxylase in Neuromyotonia. *Neurology.* 2005 Apr 12; 64(7): 1290–3
- 17 Braun N: Plasmapherese und verwandte Verfahren zur Behandlung des systemischen Lupus erythematodes. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten.* 24/12, 1995; 702–706
- 18 Koch M, Kohnle M, Trapp R. A Case Report of Successful Long-Term Relapse Control by Protein-A Immunoabsorption in an Immunosuppressive-Treated Patient With End-Stage Renal Disease Due to Wegener's Granulomatosis. *Ther Apher Dial.* 2009 Apr; 13(2): 150–156
- 19 Matic G, Bosch T, Ramlow W. Background and Indications for Protein A-Based Extracorporeal Immunoabsorption. *Ther Apher.* 2001 Oct; 5(5): 394–403
- 20 Schwenger V, Morath C; Immunoabsorption in Nephrology and Kidney Transplantation. *Nephrol Dial Transplant* (2010) 25: 2407–2413

Le sigle/i nomi contrassegnati dal simbolo "®" rappresentano marchi registrati Fresenius Medical Care in alcuni Paesi.



**Fresenius Medical Care**

Sede centrale: Fresenius Medical Care Deutschland GmbH · 61346 Bad Homburg v. d. H. · Germania · Telefono: +49 (0) 6172-609-0 · Fax: +49 (0) 6172-609-2191

Italia: Fresenius Medical Care Italia S.p.A. · Via Crema, 8 · 26020 Palazzo Pignano (CR) · Telefono: + 39 0373-947-1 · Fax: + 39 0373-974-297

Svizzera: Fresenius Medical Care (Schweiz) AG · Aawasserstrasse 2 · 6370 Oberdorf · Telefono: +41 (0) 41-6195050 · Fax: +41 (0) 41-6195080 · E-mail: info.ch@fmc-ag.com

www.fmc-ag.com