

# ПЕРСПЕКТИВНОЕ ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ДЛЯ ОЦЕНКИ БЕЗОПАСНОСТИ, ПЕРЕНОСИМОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ НОВОГО АДСОРБЦИОННОГО УСТРОЙСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С УМЕРЕННОЙ И ТЯЖЕЛОЙ ФОРМОЙ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

Дж. Эммрих (J. Emmrich)<sup>1</sup>, Х.Проет (H.Prohet)<sup>2</sup>, Гизела Спарманн (Gisela Sparmann)<sup>3</sup>, Грит Вайц (Grit Waitz)<sup>3</sup>, В. Рамлоу (W. Ramlow)<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Отделение гастроэнтерологии, Ростокский университет, компания «ЗБиоАртПродактс ГмБХ» (ZBioArtProducts GmbH), Росток, Германия

## ВВЕДЕНИЕ

Методы адсорбционного цитафереза, которые частично удаляют лейкоциты из периферической крови, были признаны безопасными и эффективными методами лечения таких иммунологических заболеваний, как воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), ревматоидный артрит и др.<sup>1-3</sup>. В настоящее время на рынке представлено два устройства экстракорпоральной перфузии крови: Adacolumn®, в котором используются шарики из ионообменной смолы, адсорбирующие преимущественно гранулоциты, моноциты, тромбоциты и небольшую часть лимфоцитов. Второе устройство - это Cellsorba®, которое состоит из колонки, заполненной полиэтилентерефталатными волокнами. Это устройство адсорбирует лимфоциты, гранулоциты, моноциты и тромбоциты (снижение количества указанных клеток на 35%).

Увеличение количества тромбоцитов периферической крови было признано общим признаком развития активной фазы ВЗК, а количество тромбоцитов зависит от тяжести заболевания. Интересно, что снижение количества активированных тромбоцитов оказалось возможным ранним показателем эффективности лейкоцитафереза<sup>4</sup>. Следовательно, разработка новых адсорбирующих материалов, дополнительно уменьшающих количество активированных тромбоцитов, а также количество лейкоцитов, будет интересным подходом для лечения пациентов с ВЗК. Цель заключалась в оценке безопасности, переносимости и клинической эффективности нового адсорбционного устройства цитафереза Immunopure®, которое адсорбирует тромбоциты у пациентов с активным язвенным колитом (ЯК).

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

### Демографические данные:

В исследовании принимали участие 10 пациентов (6 мужчин и 4 женщины, средний возраст: 47,1 лет, минимальный возраст: 25 лет, максимальный возраст: 73 года) с ЯК умеренной или выраженной активности, определяемым индексом клинической активности (CAI согласно Рахмилевичу 5: 6-10). Выборка проводилась среди тех пациентов, которым не удалось достичь длительной ремиссии при приёме стероидов и / или иммунодепрессантов, или которым были противопоказаны или стероиды и / или иммунодепрессанты, или пациенты с гиперчувствительностью к стероидам и / или иммунодепрессантам.

Устройство Immunopure® (производства компании «Никкисо» (Nikkiso), Япония) было специально разработано для использования в простых условиях гемоперфузии для удаления активированных гранулоцитов, моноцитов и тромбоцитов. Устройство представляет собой стерилизованный гамма-лучами одноразовый блок, наполненный шариками из ионообменной смолы диаметром 1,0 мм. Общий объем - 350 мл. Свободный объем устройства - 139 мл.



### План исследования

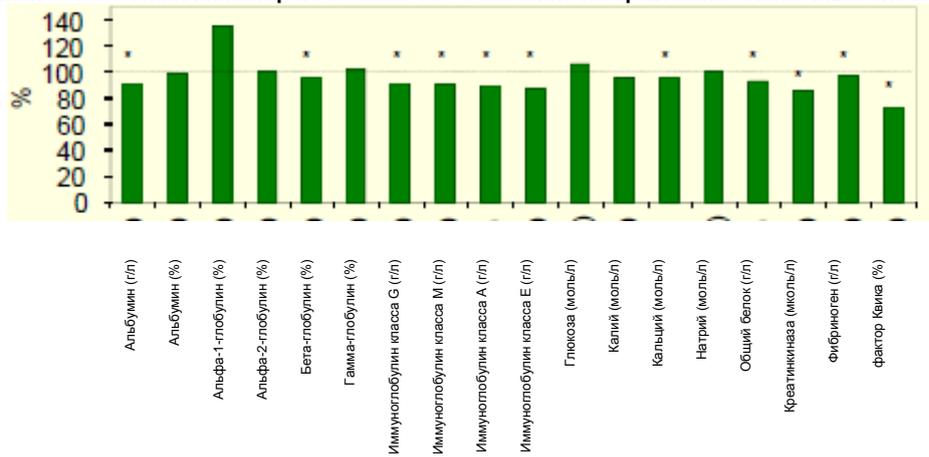
- 5 курсов терапии с интервалом раз в неделю (1-5 неделя) и продолжительностью 60 мин.
- Скорость кровотока - 30 мл/мин., антикоагуляция стандартным гепарином
- Показатели безопасности: лабораторные параметры и показатели жизнедеятельности
- Активность заболевания: оценка CAI (исходный уровень, 6 и 10 недели), а также эндоскопического индекса (исходный уровень, 10 неделя). Клиническая ремиссия при ЯК определяется по шкале CAI 4 или меньше. Клинический ответ определяется как снижение CAI  $\geq 3$  или CAI  $\leq 4$ .

## ВЫВОДЫ

- Процедуры афереза с использованием устройства Immunopure® обеспечивают высокую степень безопасности. Все измеренные параметры безопасности практически не изменились как во время терапии, так и между курсами.
- Такие жизненно важные параметры, как артериальное давление, частота сердечных сокращений и температура тела, были практически стабильными во время курсов афереза.
- Переносимость процедур афереза с помощью устройства Immunopure® характеризовалась от «хорошей» до «очень хорошей».
- Высокая клиническая эффективность. Частота ответа полностью соответствует частоте ответа, указанного для других устройств адсорбционного цитафереза (Adacolumn®, Cellsorba®) у пациентов, страдающих активным язвенным колитом.
- Необходимы контролируемые исследования для дальнейшего подтверждения эффективности нового устройства.

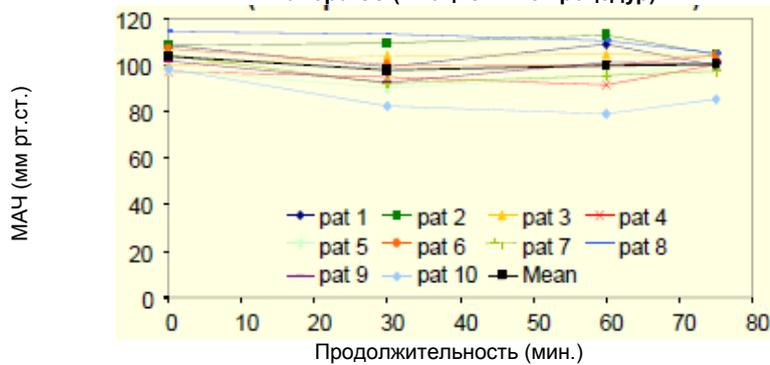
## РЕЗУЛЬТАТЫ

**Лабораторные параметры безопасности - воздействия во время лечения**  
 % изменение после лечения Имтипориге® 0 мин. 100% значение по сравнению с конечным значением (n = 10, по 5 обработок)

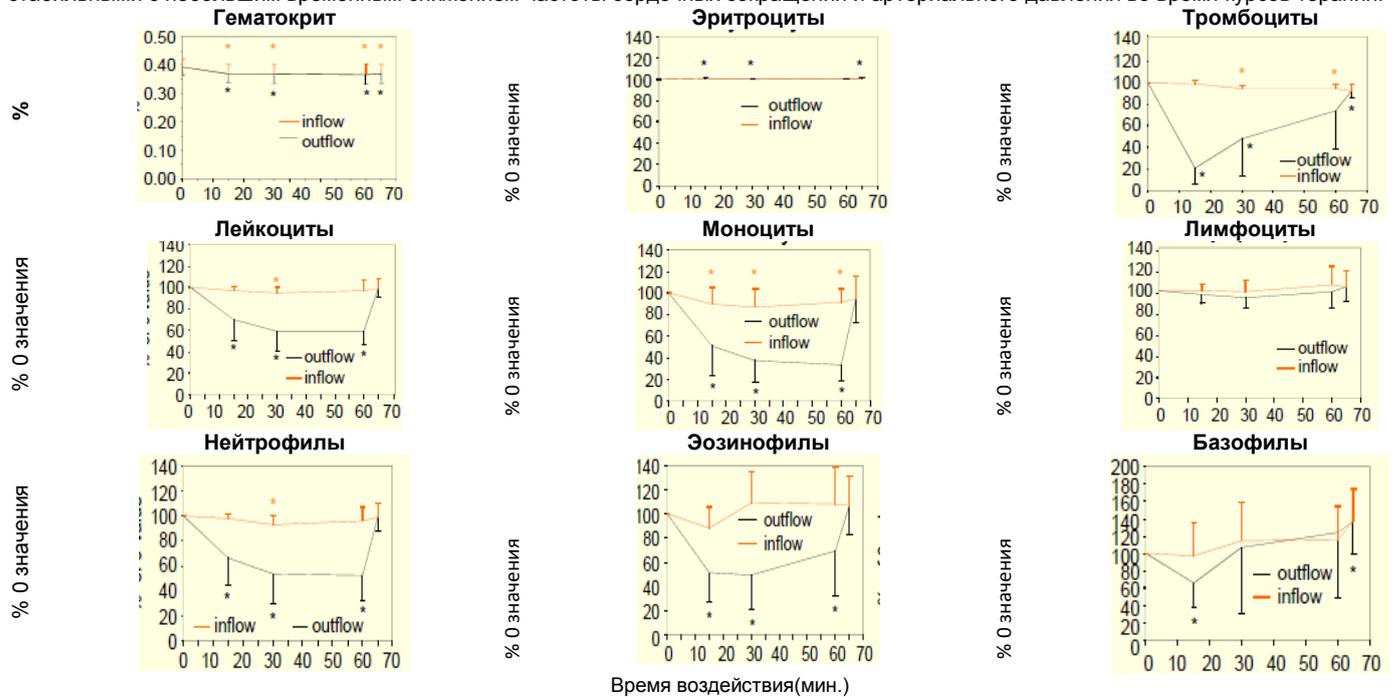


Все 10 пациентов прошли исследование в соответствии с предложенным протоколом. Наблюдаемые изменения параметров безопасности во время терапии и между курсами были в пределах нормы, их разница не была клинически значимой.

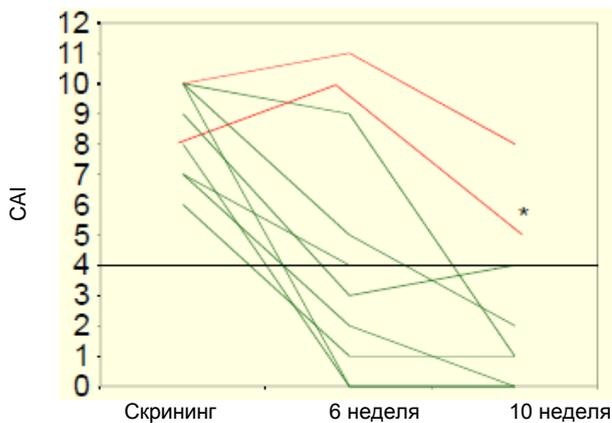
**Среднее артериальное давление во время лечения устройством Имтипориге® (1 пациент = 5 процедур)**



Такие жизненно важные параметры, как артериальное давление, частота сердечных сокращений и температура тела, оставались стабильными с небольшим временным снижением частоты сердечных сокращений и артериального давления во время курсов терапии.

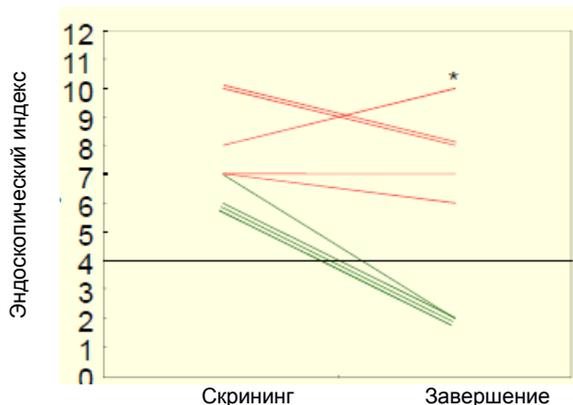


Данные эффективности показали, что особенно быстро количество тромбоцитов снижалось до 20), моноцитов - до 34%, а нейтрофильных гранулоцитов - до 53% во время лечения цитаферезом.



	6 неделя К-во пациентов	%	10 неделя К-во пациентов	5
Выборка «все рандомизированные пациенты согласно назначенному лечению»	10	100	10	100
Ремиссия	6	60	8	80
Ответ	1	10	0	0
Ремиссия+ответ	7	70	8	80
Пациенты без ответа	3	30	2	20

Ремиссия (CAI) заболевания была достигнута у 8 из 10 пациентов (80%) на 10 неделе.



Эндоскопический индекс	Окончательная оценка	%
Протокольная совокупность	10	
Ремиссия	4	44,4
Пациенты, не прошедшие эндоскопическое обследование	1	-
Пациенты без ответа	5	55,6

Клиническая ремиссия сопровождалась снижением эндоскопического индекса у 4 из 9 пациентов (44%), давших согласие на эндоскопическое исследование (у 1 пациента эндоскопическое исследование не проводилось).

#### ПОДТВЕРЖДЕНИЕ

Исследование проводилось при поддержке компании «Никкисо Ко., Лтд.» (NIKKISO Co., Ltd.), Токио, Япония. Авторы благодарят медперсонал Центра афереза в г. Росток за отличную материально-техническую поддержку.

#### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Савада К. (Sawada K), Кусугами К. (Kusugami K), Сузуки Й. (Suzuki Y), Бамба Т. (Bamba T), Мунаката А. (Munakata A), Хиби Т. (Hibi T), Симояма Т. (Shimoyama T): Лейкоцитаферез при язвенном колите: результаты многоцентрового двойного слепого проспективного исследование методом случай - контроль с фиктивным аферезом в качестве лечения плацебо.. Американский журнал гастроэнтерологии 100:1362-9, 2005
2. Соеренсен Х. (Soerensen H), Шнайвинд-Мюллер Дж. М. (Schneidewind-Mueller JM), Ланге Д. (Lange D), Кашиваги Н. (Kashiwagi N), Франц М. (Franz M), Ёкояма Т. (Yokooyama T), Рамлоу В. (Ramlow W): Пилотное клиническое исследование цитафереза с использованием Adacolumn у пациентов с системной красной волчанкой. Журнал «Международная ревматология» 26:409-15, 2006
3. Мори С. (Mori S), Нагашима М. (Nagashima M), Йошида К. (Yoshida K), Йошино К. (Yoshino K), Аоки М. (Aoki M), Кавана С. (Kawana S), Хирита И. (Hirata I), Саниабади А. (Saniabadi A), Ёшино С. (Yoshino S): Адсорбционный аферез гранулоцитов при ножных язвах с применением преднизолона и связанным с этим осложнением ревматоидным артритом: отчет о трёх успешных случаях лечения. Международный журнал дерматологии 43:732-5, 2004
4. Фукунага К. (Fukunaga K), Фукуда Й. (Fukuda Y), Ёкояма Ю. (Yokooyama Y), Охниши К. (Ohnishi K), Кусака Т. (Kusaka T), Косака Т. (Kosaka T), Хида Н. (Hida N), Охда Ю. (Ohda Y), Мива Х. (Miwa H), Мацумото Т. (Matsumoto T.) Активированные тромбоциты как возможный ранний маркер для прогнозирования клинической эффективности лейкоцитафереза у пациентов с тяжелой формой язвенного колита. Журнал «Гастроэнтерология». 41:524-32, 2006
5. Рахмилевич Д. (Rachmilewitz D) (в интересах международной исследовательской группы). Месалазин с покрытием (5-аминосалициловая кислота) в сравнении с сульфасалазином при лечении активного язвенного колита. Британский медицинский журнал 1989; 298: 82-86.

# ESTUDIO PROSPECTIVO PILOTO PARA EVALUAR LA SEGURIDAD, TOLERANCIA Y EFICACIA DEL NUEVO DISPOSITIVO DE ADSORCIÓN PARA CITAFÉRESIS EN PACIENTES CON COLITIS ULCEROSA MODERADA Y SEVERA

J. Emmrich<sup>1</sup>, H. Prohet<sup>2</sup>, Gisela Sparmann<sup>3</sup>, Grit Waitz<sup>3</sup>, W. Ramlow<sup>2</sup>

1 Division of Gastroenterology, University of Rostock, 3BioArtProducts GmbH, Rostock, Germany

## INTRODUCTION

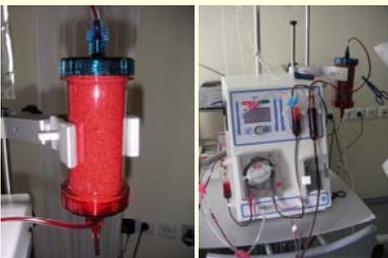
Adsorptive cytopheresis techniques, which selectively remove leukocytes from the peripheral blood, have been recognized as safe and effective treatment strategies for immunological diseases such as inflammatory bowel disease (IBD), rheumatoid arthritis, and other<sup>1-3</sup>. Currently, two extracorporeal blood perfusion systems are commercially available: Adacolumn<sup>®</sup> is using using cellulose acetate beads preferentially adsorbing granulocytes, monocytes, platelets but only a small fraction of lymphocytes. The Cellsorba<sup>®</sup> apheresis system consists of a column filled with polyethylenephtharate fibers and captures lymphocytes, granulocytes, monocytes, and platelets (35 % decrease).

An increase in peripheral platelets has been recognized as a common feature during the active phase of IBD, and high platelet numbers correlate with disease severity. Interestingly, the reduction of activated platelets has been shown to be a possible early predictor for a successful outcome after leukocytapheresis<sup>4</sup>. Therefore, the development of new adsorber materials further decreasing activated platelets as well as the number of leukocytes would be an interesting approach for the treatment of patients with IBD. Here, our aim was to evaluate the safety, tolerability and clinical efficacy of the novel adsorptive type cytopheresis module Immunopure<sup>®</sup> which particularly captures platelets in patients with active ulcerative colitis (UC).

## PATIENTS AND METHODS

### Demographic data:

10 patients (6 male, 4 female, mean age: 47.1 years, minimum age: 25 years, maximum age: 73 years) with moderately to severely active UC, defined by Clinical Activity Index (CAI according to Rachmilewitz<sup>5</sup>: 6-10), who have failed to achieve long-term remission with steroids and/or immunosuppressants or who were contraindicated or intolerant to steroids and/or immunosuppressants were recruited.



The Immunopure<sup>®</sup> (Nikkiso, Japan) device has been specifically designed to be used in a simple hemoperfusion setting for the removal of activated granulocytes, monocytes and platelets. The device is a gamma-ray sterilized single use (disposable) module filled with amorphous polyarylate resin beads of 1.0 mm diameter. The total volume is 350 ml. The void volume of the device is 139 mL.

### Study design:

- 5 treatment sessions at weekly intervals (week 1-5) with a treatment duration of 60 min
- Blood flow of 30mL/min, anticoagulation by standard heparin
- Safety analyses: laboratory parameters and vital signs
- Disease activity: evaluated by assessing the CAI (baseline, week 6 and week 10) as well as the Endoscopic Index (baseline, week 10). Clinical remission in UC is defined as a CAI score of 4 or less. Clinical response is defined as CAI drop  $\geq 3$  or CAI  $\leq 4$ .

## CONCLUSIONS

- The apheresis treatments with Immunopure<sup>®</sup> columns assured a high degree of safety. All measured safety parameters remained substantially unchanged, both during intra-treatment and inter-treatment periods.
- Vital parameters such as blood pressure, heart rate and body temperature were essentially stable during the apheresis sessions.
- The tolerability of the apheresis treatments with the Immunopure<sup>®</sup> device was well to very well.
- The clinical efficacy appears to be very good. The response rates are in full concordance with response rates reported for other adsorptive cytopheresis devices (Adacolumn<sup>®</sup>, Cellsorba<sup>®</sup>) in patients suffering from active ulcerative colitis.
- Controlled studies are needed to further elucidate the efficacy of the new device.

## ACKNOWLEDGEMENTS

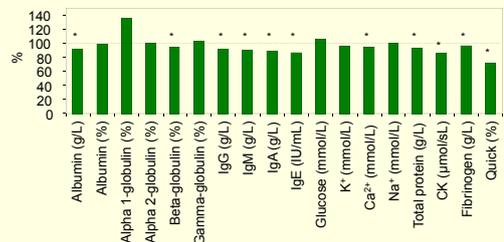
This work was supported by NIKKISO Co., Ltd., Tokyo, Japan. The authors thank the nursing staff of the Apheresis Center Rostock for excellent technical and logistic support.

## REFERENCES

- Sawada K, Kusugami K, Suzuki Y, Bamba T, Munakata A, Hibi T, Shimoyama T. Leukocytapheresis in ulcerative colitis: results of a multicenter double-blind prospective case-control study with sham apheresis as placebo treatment. *Am J Gastroenterol* 100:1362-9, 2005
- Sørensen H, Schneiderwind-Mueller JM, Lange D, Kashiwagi N, Franz M, Yokoyama T, Ramlow W. Pilot clinical study of Adacolumn cytopheresis in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 28:409-15, 2006
- Mori S, Nagashima M, Yoshida K, Yoshino K, Aoki M, Kawana S, Hirata I, Saniabadi A, Yoshino S. Granulocyte adsorptive apheresis for leg ulcers complicated by rheumatoid arthritis: a report on three successfully treated cases. *Int J Dermatol* 43:732-5, 2004
- Fukunaga K, Fukuda Y, Yokoyama Y, Ohnishi K, Kusaka T, Kosaka T, Hida N, Ohda Y, Miwa H, Matsumoto T. Activated platelets as a possible early marker to predict clinical efficacy of leukocytapheresis in severe ulcerative colitis patients. *J Gastroenterol* 41:524-32, 2006
- Rachmilewitz D (on behalf of an international study group). Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis. *Br Med J* 1989; 298: 82-86.

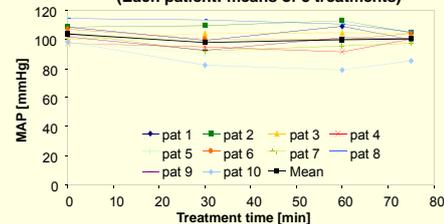
## RESULTS

**Safety laboratory parameters – intra-treatment impacts**  
Percentage change after Immunopure<sup>®</sup> treatments  
0 min-value (100 %) vs. end value (n = 10, 5 treatments each)

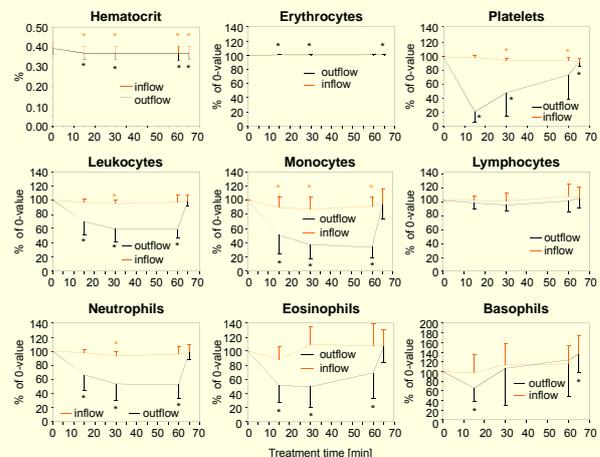


All of the 10 patients finished the study according to the suggested protocol. The observed intra-treatment and inter-treatment changes of safety parameters were within the normal range and clinically not relevant.

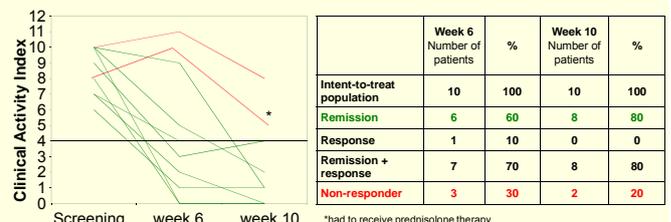
**Mean Arterial Pressure during Immunopure<sup>®</sup> treatments**  
(Each patient: means of 5 treatments)



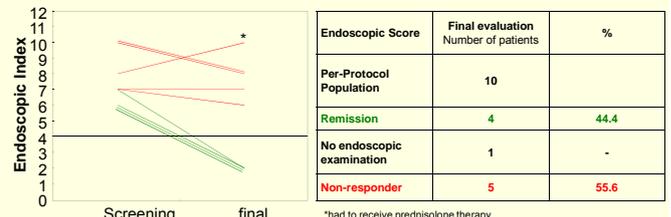
Vital parameters such as blood pressure, heart rate and body temperature remained essentially stable with a slight temporary reduction of the heart rate and the blood pressure during the apheresis sessions.



Performance data showed that especially platelets (to 20 %), monocytes (to 34 %) and neutrophil granulocytes (to 53 %) were effectively reduced during the cytopheresis treatments.



Remission (CAI) of the disease was achieved in 8 out of 10 patients (80 %) at week 10.



Clinical remission was accompanied by the reduction of endoscopic index in 4 out of 9 patients (44 %) who gave consent to endoscopic examination (in 1 patient no endoscopic investigation was performed).