



Autologiczne przeszczepienie szpiku w chorobach z autoagresji

Dr hab. n. med. Emilian Snarski

11.02.2019 Warszawa



Kilka podstawowych tez o chorobach z autoagresji

- Zależne tylko częściowo od genów
- Analiza par bliźniąt jednojajowych – rozwój tych samych chorób tylko w 25% - 35% przypadków
- To oznacza, że rozwój tych chorób jest określony przez pourodzeniowe błędy w działaniu układu odpornościowego.
- Teoretycznie wymuszenie ponownego wytwarzania tego układu (po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych) daje szansę na wyleczenie – zaczynamy liczyć od nowa – 25% - 35% rozwinie chorobę za jakiś czas, a reszta ma szansę być zdrowa
- Wystarczy wykonać immunoablację, która zniszczy układ krwiotwórczy – autologiczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych pozwoli na szybszą odnowę układu odpornościowego



Przeszczepienie komórek macierzystych krwiotwórczych w chorobach z autoagresji – przypuszczalny mechanizm działania

“Reset” lub “Restart” układu odpornościowego

Niespecyficzna immunosupresja

Re-edukacja układu odpornościowego

- Pojawienie się naïve CD4⁺
- Utrata (aktywności) komórek pamięci
- Zwiększona aktywność komórek T regulatorowych



Co możemy przeszczepiać, ale właściwie po co? – teoretycznie i praktycznie

1. Szpik – by odnowić układ odpornościowy
2. Komórki krwiotwórcze z krwi obwodowej – by odnowić układ odpornościowy
3. Krew pępowinowa – by odnowić układ odpornościowy i (być może) uratować umierające kom. nerwowe i zregenerować glej
4. Komórki mezenchymalne – by zmodulować działanie układu odpornościowego i zregenerować neurony
5. Galareta Whartona – by zmodulować działanie układu odpornościowego i zregenerować neurony
6. CART – chimeric antigen receptor T- cells – by zniszczyć nieprawidłowe komórki



W jakich chorobach mają sens? Aktualne wytyczne EBMT

Table 91.2 Distribution of diagnosis in the EBMT database (October 2018)

<i>Multiple sclerosis (MS)</i>	1285	<i>Haematological diseases</i>	113
<i>Connective tissue diseases</i>	735	immune thrombocytopenia purpura (ITP)	33
Systemic sclerosis	559	Haemolytic anaemia	27
Systemic lupus erythematosus	117	Evans syndrome	25
Polymyalgia/dermatomyositis	18	Other	28
Sjögren's syndrome	5	<i>Vasculitis</i>	56
Antiphospholipid syndrome	6	Granulomatosis with polyangiitis (GPA)	14
Other	30	Behcet's disease	11
<i>Arthritis</i>	186	Takayasu's arteriitis	2
Rheumatoid arthritis	82	<i>Microscopic polyangiitis (MPA)</i>	3
Juvenile chronic arthritis (JIA):		<i>Polyarteritis nodosa (PAN)</i>	1
• Systemic JIA	59	<i>Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) (EGPA)</i>	2
• Other JIA	18	Other	23
• Polyarticular JIA	17	<i>Other neurological diseases</i>	114
Psoriatic arthritis	3	Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP)	52
Other	7	Neuromyelitis optica	26
<i>Inflammatory bowel diseases</i>	220	Myasthenia gravis	8
Crohn's disease	182	Other	28
Ulcerative colitis	4	<i>Insulin dependent diabetes mellitus (IDDM)</i>	20
Other	34	<i>Other</i>	51

Randomizowane
badania:

Stwardnienie
rozsiane

Twardzina układowa

Recommendation

Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis

Otylia Kowal-Bielecka,¹ Jaap Fransen,² Jerome Avouac,³ Mike Becker,^{4,5} Agnieszka Kulak,¹ Yannick Allanore,³ Oliver Distler,⁵ Philip Clements,⁶ Maurizio Cutolo,⁷ Laszlo Czirjak,⁸ Nemanja Damjanov,⁹ Francesco del Galdo,¹⁰ Christopher P Denton,¹¹ Jörg H W Distler,¹² Ivan Foeldvari,¹³ Kim Figelstone,¹⁴ Marc Frerix,¹⁵ Daniel E Furst,⁶ Serena Guiducci,¹⁶ Nicolas Hunzelmann,¹⁷ Dinesh Khanna,¹⁸ Marco Matucci-Cerinic,¹⁶ Ariane L Herrick,^{19,20} Frank van den Hoogen,² Jacob M van Laar,²¹ Gabriela Riemekasten,²² Richard Silver,²³ Vanessa Smith,²⁴ Alberto Sulli,⁷ Ingo Tarner,¹⁵ Alan Tyndal,²⁵ Joep Welling,²⁶ Frederic Wigley,²⁷ Gabriele Valentini,²⁸ Ulrich A Walker,²⁵ Francesco Zulian,²⁹ Ulf Müller-Ladner,¹⁵ EUSTAR Coauthors

Handling editor Tore K Kvien

► Additional material is published online only. To view please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209909>).

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to Professor Otylia Kowal-Bielecka, Department of Rheumatology and Internal Medicine, Medical University of Białystok, Ul. M. Skłodowskiej-Curie 24A, Białystok 15-276, Poland; otylia.bielecka@gmail.com

Received 18 May 2016
Revised 22 August 2016
Accepted 9 October 2016
Published Online First
9 November 2016

ABSTRACT

The aim was to update the 2009 European League against Rheumatism (EULAR) recommendations for the treatment of systemic sclerosis (SSc), with attention to new therapeutic questions. Update of the previous treatment recommendations was performed according to EULAR standard operating procedures. The task force consisted of 32 SSc clinical experts from Europe and the USA, 2 patients nominated by the pan-European patient association for SSc (Federation of European Scleroderma Associations (FESCA)), a clinical epidemiologist and 2 research fellows. All centres from the EULAR Scleroderma Trials and Research group were invited to submit and select clinical questions concerning SSc treatment using a Delphi approach. Accordingly, 46 clinical questions addressing 26 different interventions were selected for systematic literature review. The new recommendations were based on the available evidence and developed in a consensus meeting with clinical experts and patients. The procedure resulted in 16 recommendations being

INTRODUCTION

Systemic sclerosis (SSc) is a connective tissue disease (CTD), which affects skin, blood vessels, heart, lungs, kidneys, gastrointestinal (GI) tract and musculoskeletal system. Involvement of internal organs results in significant morbidity and mortality of patients with SSc. Because of the clinical complexity and heterogeneity of SSc, it is very challenging to treat this disease.¹ Establishing the first European League against Rheumatism (EULAR) recommendations for the treatment of SSc in 2009 was therefore a milestone for improving care of patients with SSc and they were well received by the international community of scleroderma experts.^{2,3} In view of several recent developments regarding treatment of SSc-related internal organ involvement, the need of an update of the 2009 EULAR recommendations has been recognised by the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR) and acknowledged by the EULAR. Following EULAR standardised operating proce-

(11) Regarding *haematopoietic stem cell transplantation (HSCT)*, two RCTs have shown improvement of skin involvement and stabilisation of lung function in patients with SSc and one large RCT reports improvement in event-free survival in patients with SSc as compared with CYC in both trials. **HSCT should be considered for the treatment of selected patients with rapidly progressive SSc at risk of organ failure.** In view of the high risk of treatment-related side effects and of early treatment-related mortality, careful selection of patients with SSc for this kind of treatment and the experience of the medical team are of key importance (*strength of recommendation: A*).



Jak autologiczne przeszczepienie szpiku ma leczyć choroby z autoagresji?

Autologiczne przeszczepienie szpiku to 3 etapowy proces:

- 1) Pobranie komórek macierzystych krwiotwórczych
- 2) Podanie chemioterapii – immuno lub mieloablacja (pierwsze układ odpornościowy, drugie to łącznie z częścią komórek macierzystych) – zniszczenie układu odpornościowego oznacza zniknięcie komórek wywołujących chorobę
- 3) Podanie własnych komórek macierzystych krwiotwórczych – z nich odrasta nowy układ odpornościowy, nowy oznacza w tym wypadku zdrowy

Czy jest to wyleczenie? Czy jest to zalecenie?



Jest stan zapalny – jest odpowiedź

Autologiczne przeszczepienie szpiku działa tylko na komórki układu odpornościowego – chemioterapia niszczy te które aktywnie się dzielą...

Im bardziej nasilony proces zapalny – tym silniejsza odpowiedź

Kiedy stosować – przy aktywnym procesie chorobowym nie reagującym na standardowe leczenie.

Kiedy nie zadziała – kiedy mamy do czynienia ze zmianami degeneracyjnymi (np. progresja stwardnienia rozsianego)



Autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych krwiotwórczych u chorych na cukrzycę typu I we wczesnym okresie choroby

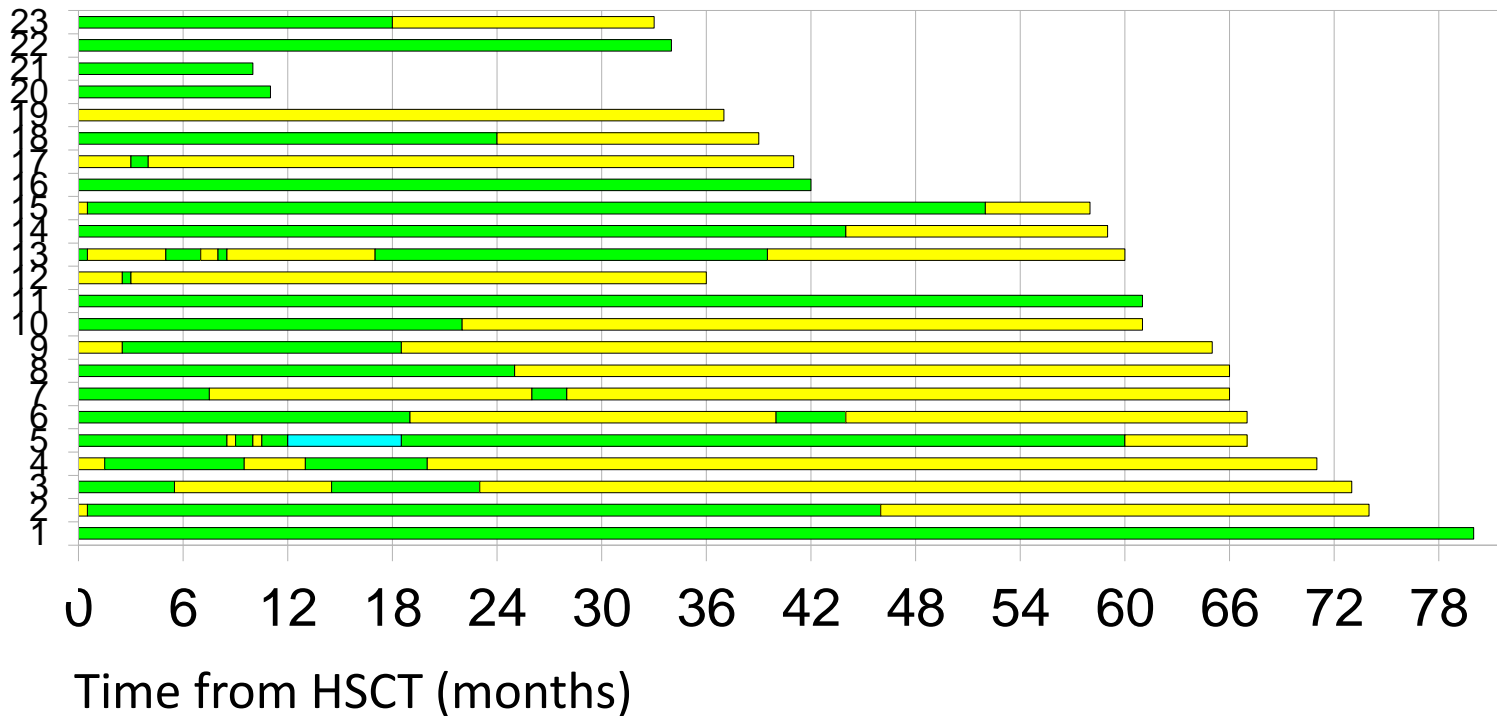
Emilian Snarski¹, Kazimierz Hałaburda¹, Tigran Torosian¹, Monika Paluszewska¹, Piotr Boguradzki¹, Elżbieta Urbanowska¹, Małgorzata Król¹, Alicja Milczarczyk², Krystyna Jedynasty², Edward Franek^{2,3}, Wiesław Wiktor-Jędrzejczak¹


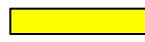
1. Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny
2. Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Endokrynologii, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji
3. Zespół Badawczo Leczniczy Endokrynologii Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej Polskiej Akademii Nauk



Zapotrzebowanie na insulinę po przeszczepieniu

Unique patient number



 - without insulin – 13/23 – median time from transplantation – 20 months
 - on insulin – 10/23



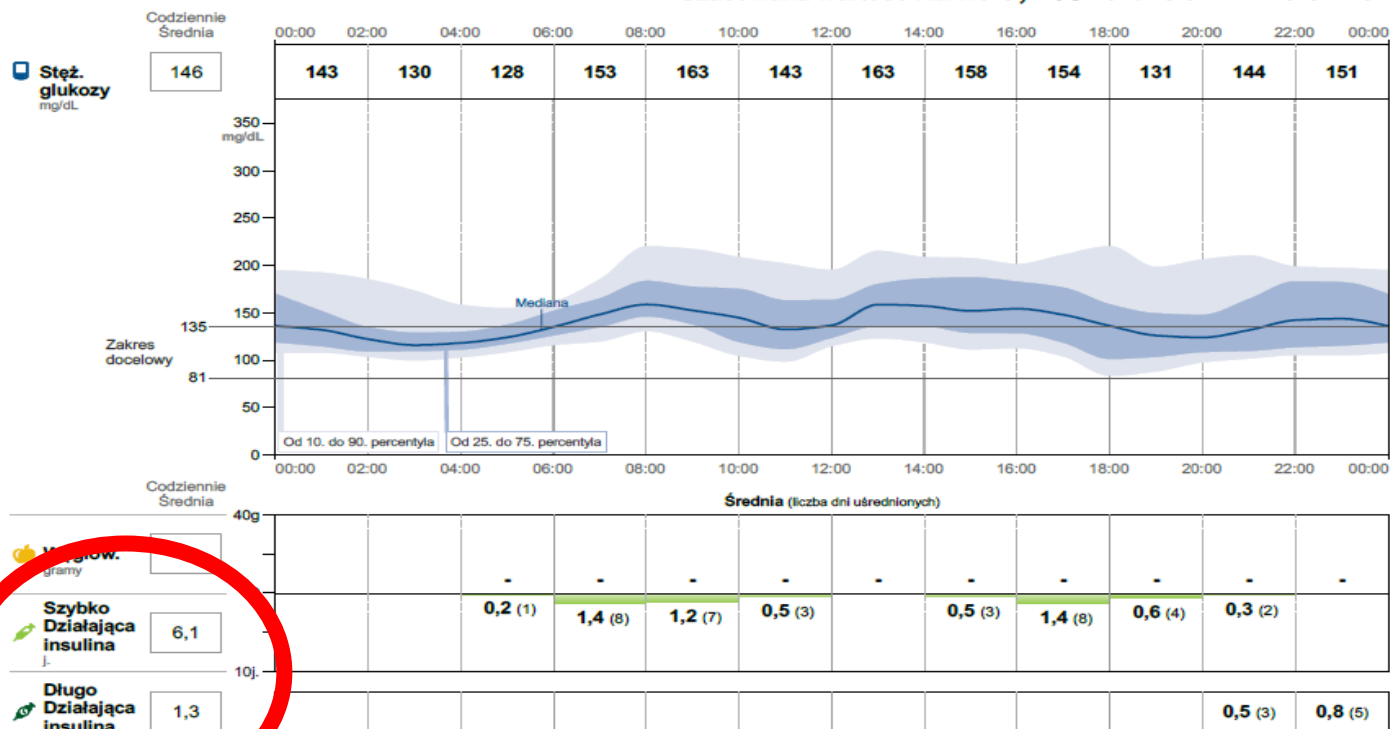
Zapotrzebowanie na insulinę po przeszczepieniu

Tendencje dobowe (z ambulatoryjnym profilem stężeń glukozy)

23 lutego 2017 - 8 marca 2017 (14 dni)

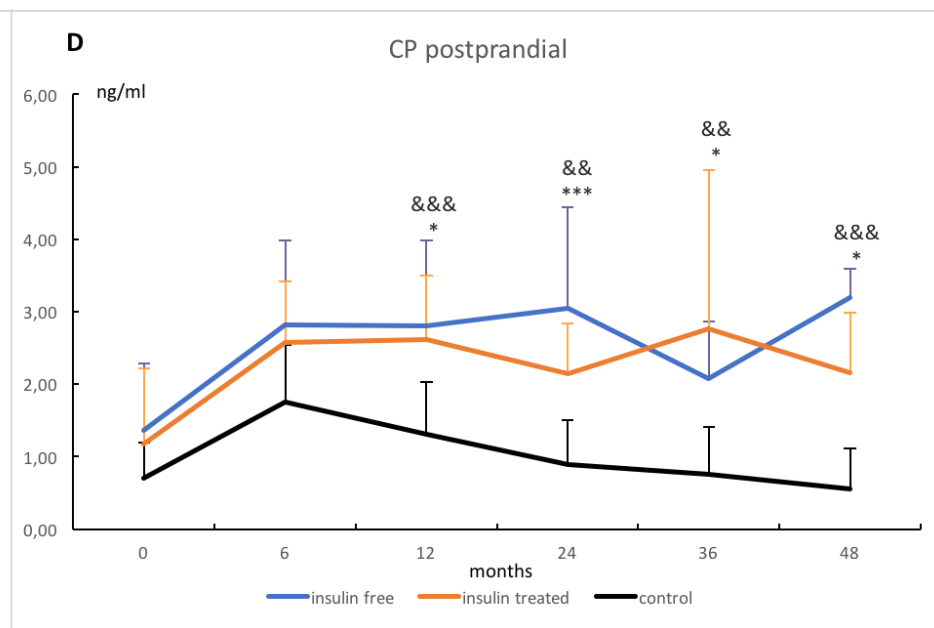
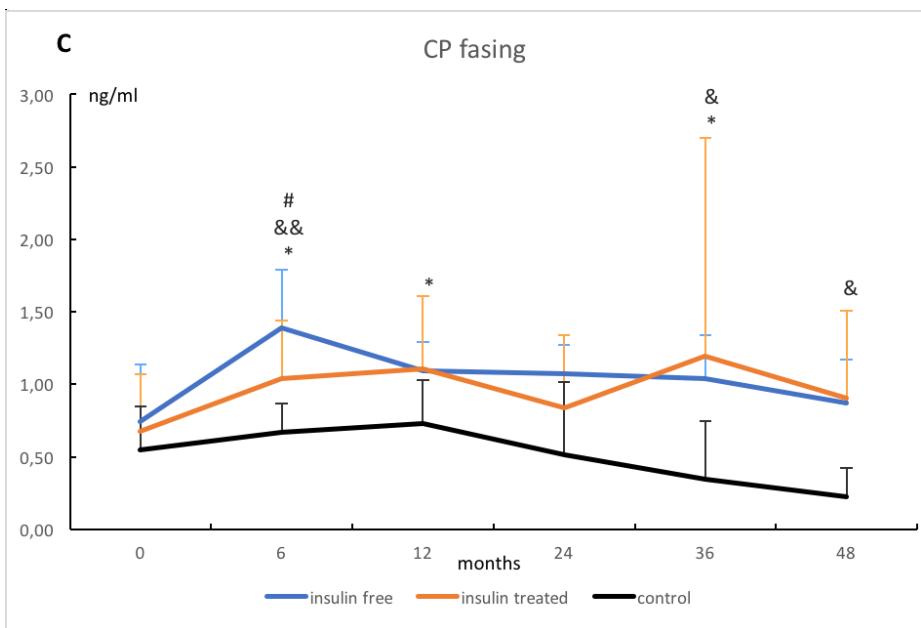


Szacowana wartość HbA1c **6,7% lub 50 mmol/mol**





Średnie stężenie peptydu C przed i po posiłku, po przeszczepieniu





Długoterminowe wyniki – chorzy po AHST nie mają mikroangiopatii i jej powikłań

TABLE 2 | Comparison of occurrence of diabetes microvascular complications and residual B-cell function in the AHST and CT groups.

Variable	AHST group	CT group	p-Value
	No./total	No./total	
Microvascular outcomes			
Any microvascular complication	0/24	37/144	0.005 ^a
Diabetic nephropathy	0/24	20/144	0.037 ^a
Diabetic retinopathy	0/24	8/144	0.283 ^a
Diabetic neuropathy	0/24	9/144	0.241 ^a
Residual B-cell function (IDAA1C ≤ 9.0)	%	%	
Total	75.0	8.3	$p < 0.001^a$
<18 years old	66.6	5.4	$p < 0.001^a$
≥18 years old	88.8	11.4	$p < 0.001^a$

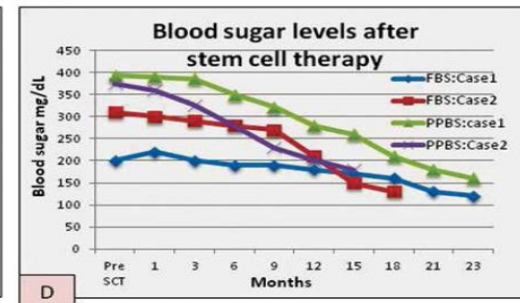
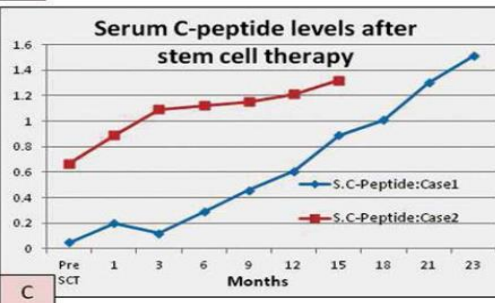
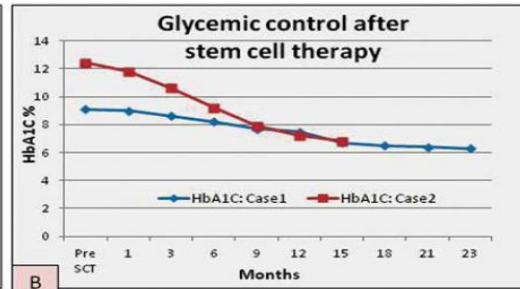
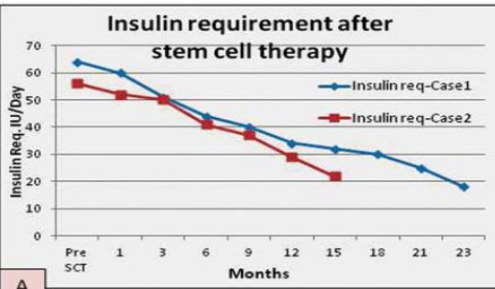


Cukrzyca – choroba którą wyleczymy?

BMJ Case Rep. 2013 Jul 26;2013. pii: bcr2013200226. doi: 10.1136/bcr-2013-200226.

Management of type 1 diabetes mellitus using in vitro autologous adipose tissue trans-differentiated insulin-making cells.

Dave SD¹, Trivedi HL, Chooramani SG, Chandra T.



Immunoablacja,
autoprzeszczepienie
komórek krwiotwórczych,

przeszczepienie
autologicznych
mezenchymalnych
komórek zmodyfikowanych
do wydzielania insuliny
podanych do żyły wrotnej i
grasicy



Choroba Crohna– przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych



Choroba Crohna– przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

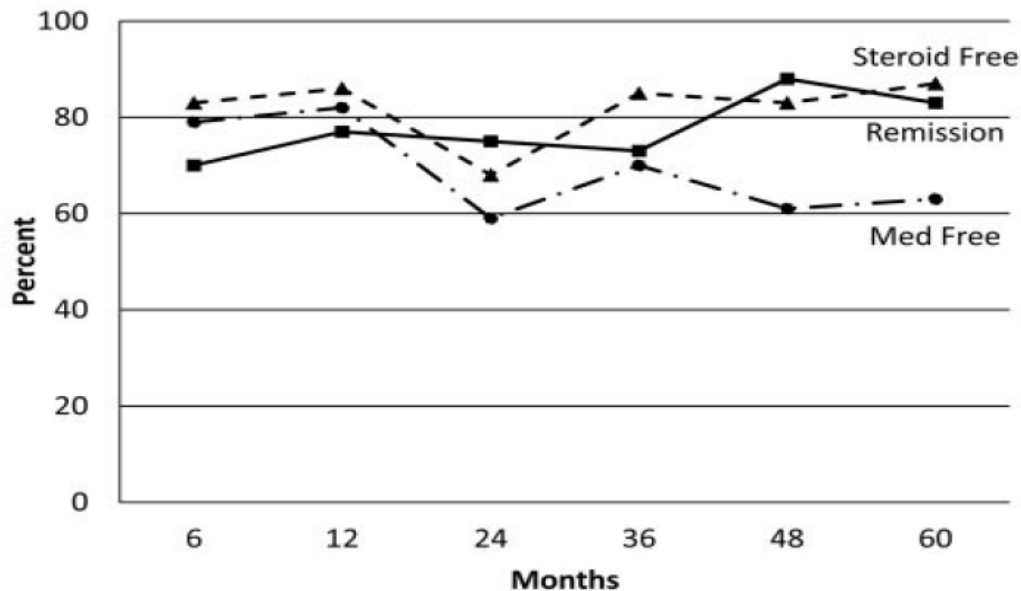


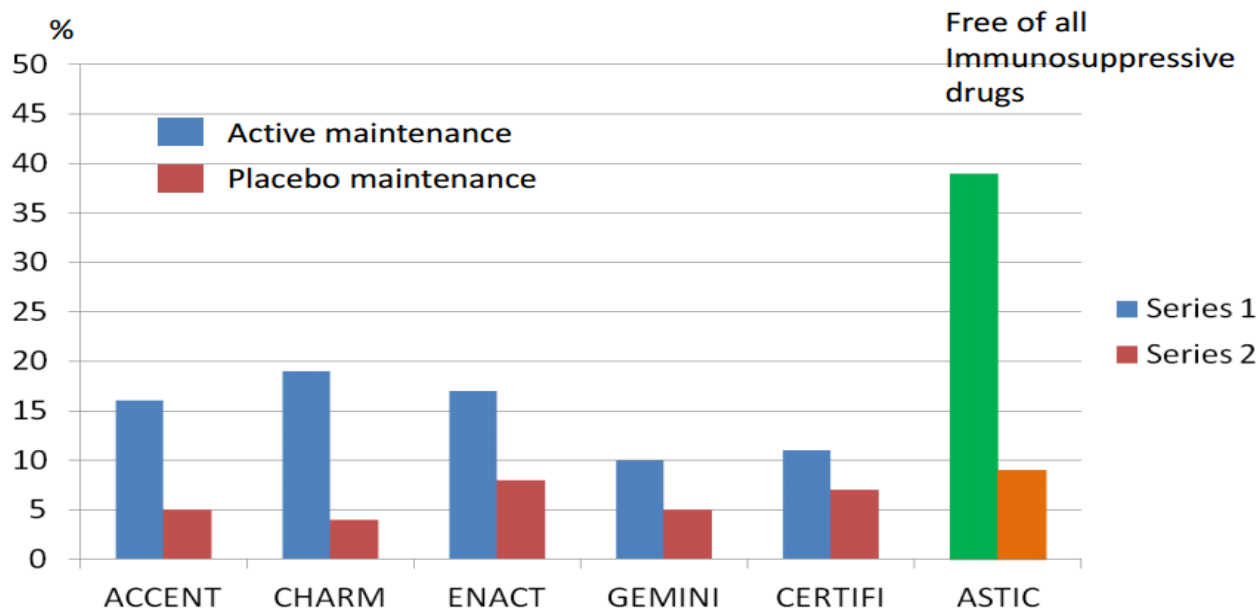
Figure 4. Percentage of remission, medication-free, and steroid-free survival after HSCT. The solid line represents the percentage in remission defined as CDAI less than 150 and CSI less than 12. The dashed line represents the percentage of steroid-free survivors. A dashed-dotted line represents the percentage of free immune suppressive and immune modulating medications.

Burt et al. 2011



Choroba Crohna– przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

Corticosteroid free clinical remission





Twardzina układowa – przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych



Twardzina układowa – przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

Leczenie cyklofosfamidem właściwie nie poprawia funkcji płuc w twardzinie

Metaanalyses: Nannini C et al. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(2):408.; Broad K, Pope JE *Med Sci Monit.* 2010 Sep;16(9):RA187-90

Śmiertelność w twardzinie:

Ograniczona SSc – 1-4% na rok

Uogólniona SSc – 5-10% na rok

Przeżycie chorych nie zmieniło się w istotny sposób w ciągu ostatnich 40 lat.

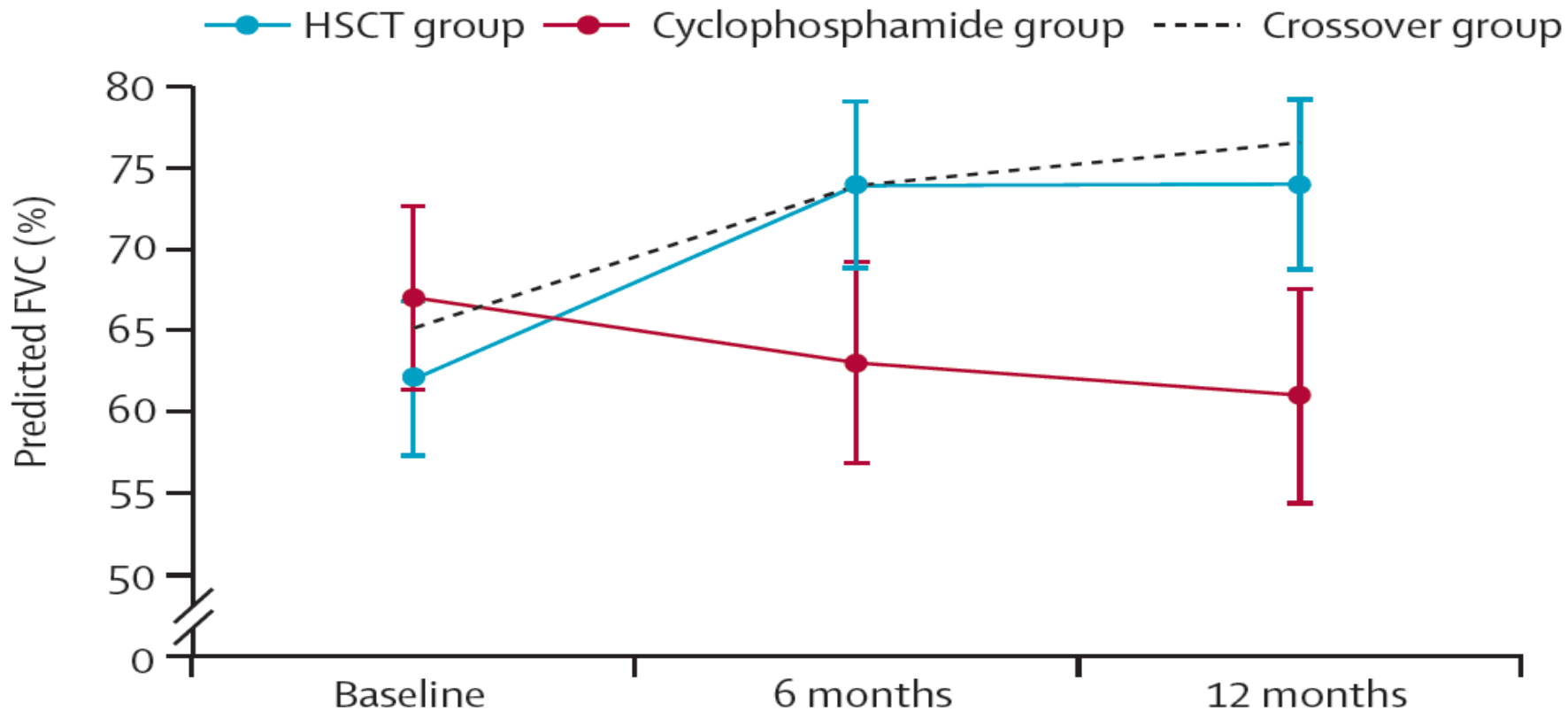
Zajęcie płuc i serca główny powód śmiertelności w twardzinie układowej

Metaanalysis by Elhai et al. *Rheumatology (Oxford).* 2011 Sep 7.



Twardzina układowa - przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

Wyniki Badania ASSIST 2011

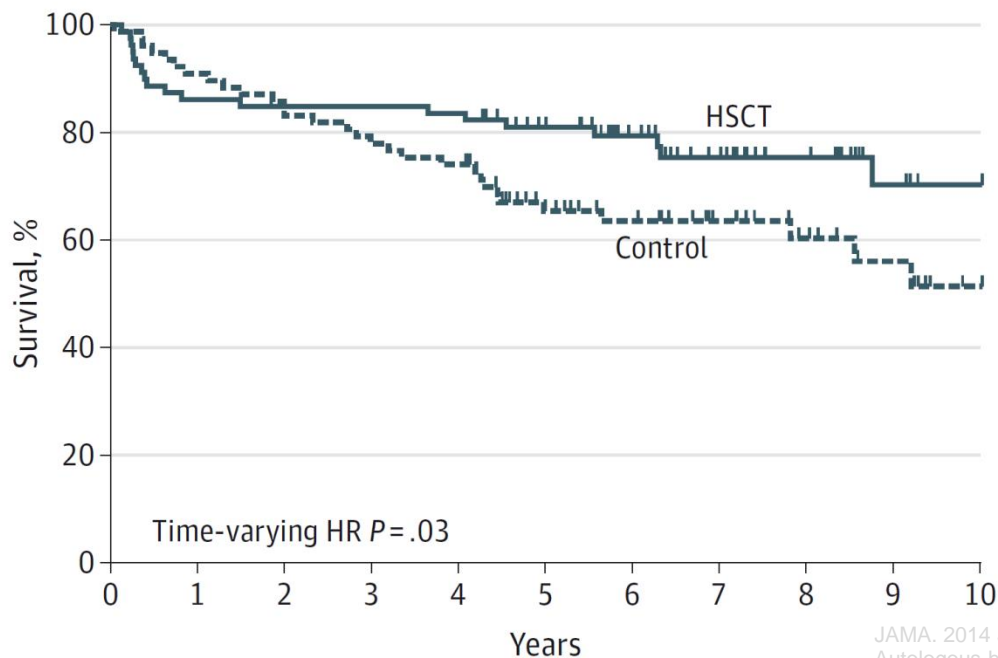




Twardzina układowa - przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

Wyniki Badania ASTIS 2015

Overall survival

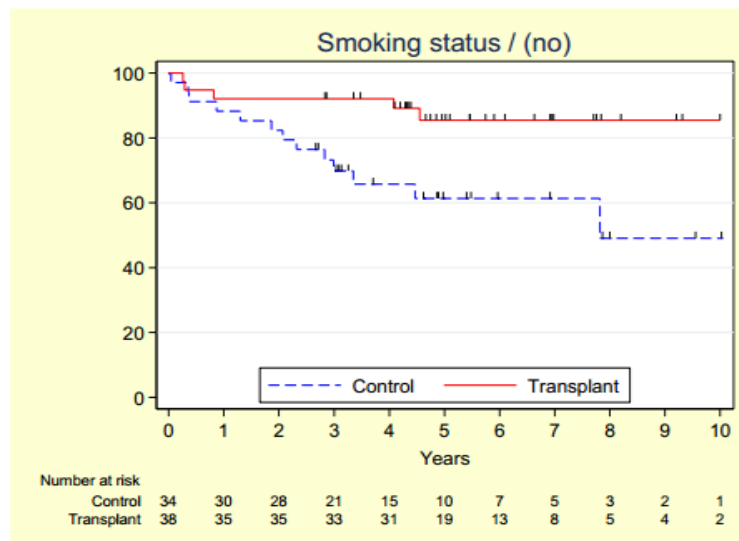
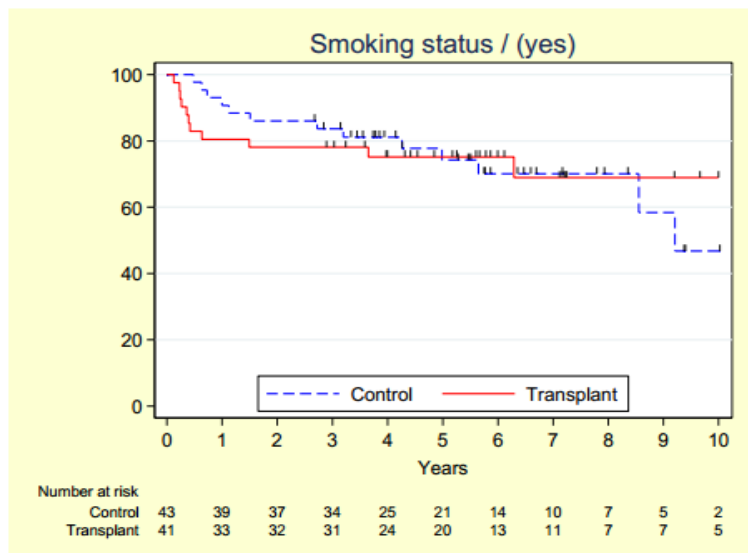




Twardzina układowa - przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

Wyniki Badania ASTIS 2015

Smoking status is a determinant of overall survival





Twardzina układowa – Rola autoprzeszczepień w 2019

Bone Marrow Transplantation (2016), 1–6

© 2016 Macmillan Publishers Limited, part of Springer Nature. All rights reserved 0268-3369/16

www.nature.com/bmt

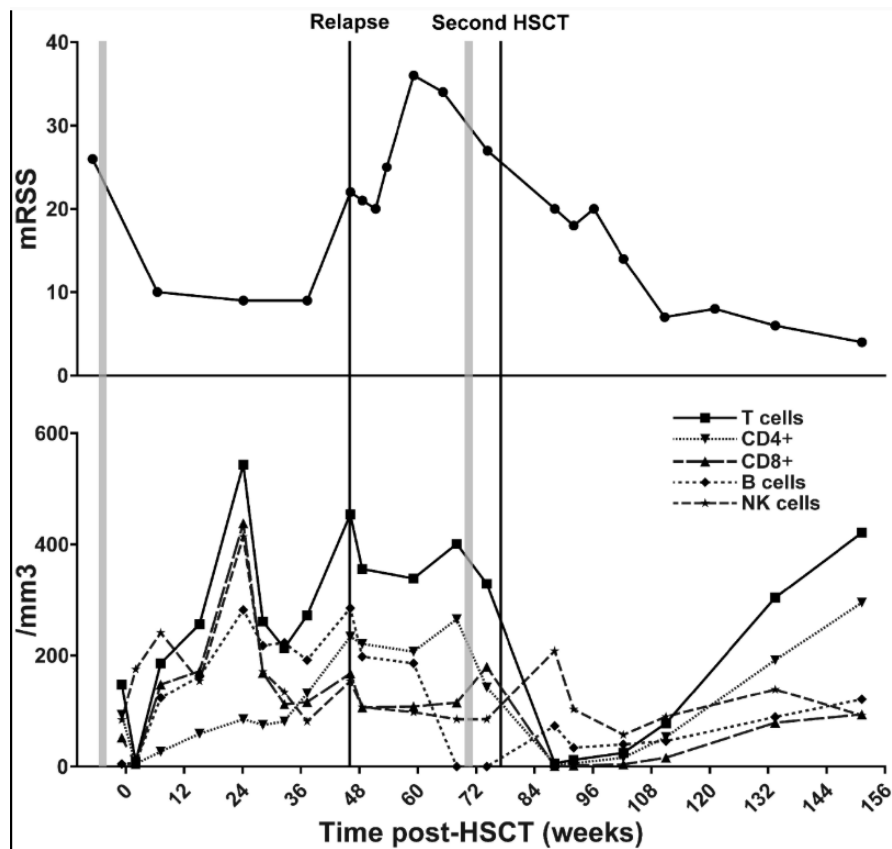
ORIGINAL ARTICLE

Autologous hematopoietic stem cell transplantation has better outcomes than conventional therapies in patients with rapidly progressive systemic sclerosis

N Del Papa¹, F Onida², E Zaccara¹, G Saporiti², W Maglione¹, E Tagliaferri², R Andracco¹, D Vincenti², T Montemurro³, L Mircoli⁴, C Vitali⁵ and A Cortelezzi²

We retrospectively evaluated the efficacy of autologous hematopoietic stem cell transplantation (AH SCT) in 18 patients with rapidly progressive diffuse cutaneous systemic sclerosis (rp-dcSSc), and compared their disease outcomes with those of 36 demographically- and clinically-matched patients treated with conventional therapies. Cutaneous involvement, by performing modified Rodnan skin score (mRss), lung diffusion capacity, by measuring diffusing capacity of lung for carbon monoxide (DLCO), and disease activity, by applying the European Scleroderma Study Group (ESSG) scoring system, were the outcome variables measured at the baseline time and then every 12 months for the following 60 months in both the AH SCT-treated patients and the control group. In the AH SCT group, treatment-related mortality was 5.6%. In this group, both mRss and ESSG scores showed a significant reduction 1 year after AH SCT ($P < 0.002$); and these results were maintained until the end of follow-up. Conversely, DLCO values remained stable during the whole period of follow-up. Survival rate of AH SCT group was much higher than that observed in the whole control group ($P = 0.0005$). The probability that the ESSG score and mRss would remain at a high level, and DLCO could decrease, was significantly higher in the control group as a whole and in the subgroup of control patients treated with conventional therapies than in the AH SCT group. This study confirms that the AH SCT is effective in prolonging survival, as well as in

Twardzina układowa – A może tandem?



Niewiele danych o kolejnych przeszczepieniach.

Przypadek twardziny z remisją po 2 AHSCT



Przeszczenia komórek krwiotwórczych w twardzinie układowej w Warszawie

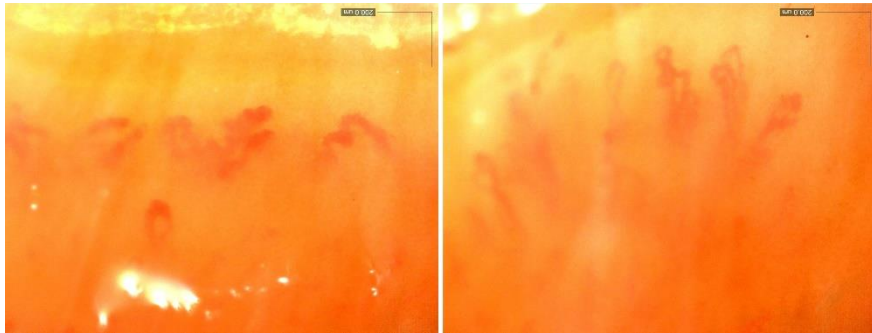
1. 3 chorych przeszczepionych od 2017 roku
2. 1 twardzina towarzysząca szpiczakowi
3. 2 twardzina oporna na leczenie cyklofosfamidem z masywnymi zmianami w płucach/postępującym uszkodzeniem mięśnia sercowego



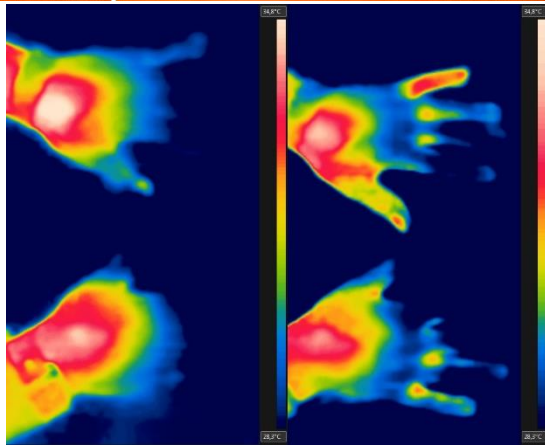


Przeszczepienia komórek krwiotwórczych w twardzinie układowowej w Warszawie

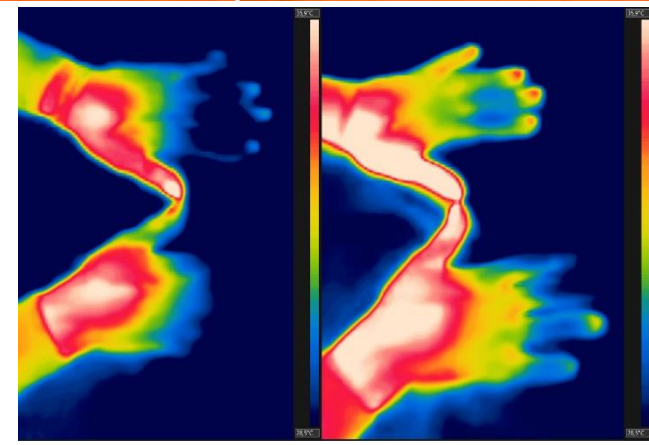
1. Pacjent nr 2



2016



2018.12





Przeszczepienia w twardzinie układowej w Warszawie

1. Własny protokół przeszczepowy – mobilizacja Ara-C + G-CSF, Melfalan 140mg/m², przeszczepienie świeżymi komórkami krwiotwórczymi
2. Dlaczego taki protokół?
 - Melfalan skuteczny, ale dane nie opublikowane
 - Bezpieczeństwo około przeszczepowe priorytetem – protokół zastosowany z powodzeniem w szpiczaku – 0% śmiertelności, 2,5% chorych z posocznicą, 0% śmiertelności u chorych z amyloidozą i zajęciem serca i/lub nerek
 - Możliwe, że zwiększenie dawek melphalanu może wpłynąć na skuteczność



Autyzm (ASD – Autism Spectrum Disorders)



Autyzm (ASD – Autism Spectrum Disorders)

1. Autyzm (ASD) – złożona i różnorodna grupa chorób neurologicznych
2. Patogeneza – nie do końca zrozumiana:
 - zmieniona odpowiedź immunologiczna
 - zwiększone wydzielanie cytokin zapalnych
 - autoprzeciwciała przeciwko neuronom
 - zmieniona funkcja komórek NK i limfocytów T
3. Nie ma skutecznego leczenia
4. Czy przeszczepienie może przywrócić prawidłową funkcję mózgu?



Autyzm (ASD – Autism Spectrum Disorders)

Stem cell-based therapies in ASD (MSC / CB)

Criteria	China (Lv et al, 2013)	India (Sharma et al, 2013a, 2013b)	USA / Italie (Bradstreet et al, 2014)
N	23	32	45
Age	3 - 12	3 - 33	3 - 15
Diagnostic	ASD	ASD	ASD
Origin	Cord blood	Bone marrow	Cord blood
Administration	IV 4 injections (5-7j)	Intrathecal	IV 2 injections (2j)
Clinical assessments	CARS, CGI-SI	CARS, CGI, ISAA	ATEC, ABC
Follow-up	24 month	12 month / 5 - 26 month	6 - 12 month

Improvement: visual, emotional, intellectual responses, non-verbal communication, stereotyped behavior, hyperactivity

2017 – kilka badań klinicznych – bez istotnego efektu - bez prób kontrolnych trudno przypuszczać by udało się wykazać działanie




Autyzm (ASD – Autism Spectrum Disorders)



CORD BLOOD

Autologous Cord Blood Infusions Are Safe and Feasible in Young Children with Autism Spectrum Disorder: Results of a Single-Center Phase I Open-Label Trial

GERALDINE DAWSON,^a JESSICA M. SUN ,^b KATHERINE S. DAVLANTIS,^a MICHAEL MURIAS,^{a,c} LAUREN FRANZ,^a JESSE TROY,^b RYAN SIMMONS,^b MAURA SABATOS-DEVITO,^a REBECCA DURHAM,^b JOANNE KURTZBERG^b

Key Words. Autism spectrum disorder • Autologous umbilical cord blood • Cell therapy

ABSTRACT

Despite advances in early diagnosis and behavioral therapies, more effective treatments for children with autism spectrum disorder (ASD) are needed. We hypothesized that umbilical cord blood-derived cell therapies may have potential in alleviating ASD symptoms by modulating inflammatory processes in the brain. Accordingly, we conducted a phase I, open-label trial to assess the safety and feasibility of a single intravenous infusion of autologous umbilical cord blood, as well as

2017 – Badanie z uniwersytetu DUKE – podanie komórek jest bezpieczne, dzieci rozwijają się, rodzice widzą poprawę – badanie jednośrodkowe pierwszej fazy, ale krew pępowinowa nie była skuteczna w innych chorobach z autoagresji

Autologous Cord Blood Infusions Are Safe and Feasible in Young Children with Autism Spectrum Disorder: Results of a Single-Center Phase I Open-Label Trial.
Dawson G et al. Stem Cells Transl Med. 2017 May;6(5):1332-1339.

Authored by a member of



^aDuke Center for Autism and Brain Development, Duke University Medical Center,
^bRobertson Clinical and Translational Cell Therapy Program, Duke University



Autyzm (ASD – Autism Spectrum Disorders)



2017 – badanie, które zbada jak przeszczepienie szpiku z powodu choroby hematologicznej wpłynęło na przebieg autyzmu – podobną drogą opisano wpływ na przebieg innych chorób z autoagresji



Stwardnienie zanikowe boczne

- 1. ALS – Przeszczepienia szpiku – nie działa, nie kierować chorych na przeszczepienie, kilka przypadków zakończonych szybką śmiercią pacjentów**



Porażenie mózgowe dziecięce



Dlaczego krew pępowinowa może być skuteczna w chorobach neurologicznych?

Badania przedkliniczne – wyniki i hipotezy:

- Wydzielanie czynników wzrostu – przeciwzapalnych i neuroprotektoryjnych
- Pobudzenie synaptogenezy, naprawy, angiogenezy – indukcja migracji i proliferacji komórek nerwowych
- Migracja i różnicowanie do komórek nerwowych i komórek glejowych (astrocyty, oligodendrocyty i inne)
- Dostarczenie sygnałów antyapoptycznych do komórek, które uległy uszkodzeniu



Przeszczepienia własnej krwi pępowinowej – niedokrwienne uszkodzenie mózgu u noworodków

Table I. Baseline characteristics

	Cell recipients mean (range) or n (%) n = 23	Concurrent cooled mean (range) or n (%) n = 82	P
Gestational age, wk	38 (34, 40)	39 (34, 41)	.10
Birth weight, kg	3130 (2120, 4660)	3310 (1850, 4840)	.67
Abruption	1 (5)	9 (12)	.44
Cord prolapse	3 (14)	2 (3)	.08
Non-reassuring fetal status	9 (41)	23 (32)	.45
Cesarean delivery	16 (70)	48 (59)	.47
Outborn	6 (26)	73 (88)	<.001
SGA*	1 (5)	7 (8)	.45
LGA	2 (9)	6 (7)	.99
Males	10 (44)	56 (68)	.05
African American†	10 (50)	32(40)	.52
5 min Apgar ≤5	19 (83)	61 (75%)	.58
10 min Apgar ≤5	14 (61)	42 (57%)	.81
Cord pH	6.99 (6.72, 7.26)	6.96 (6.48, 7.44)	.82
Base Deficit	17 (8, 32)	18 (3, 36)	.70
Cord pH <7	13 (57)	47 (61)	.44
Base deficit >16	18 (78)	65 (78)	.99
NICHD score‡	23 (15, 39)	20 (8, 59)	.64
NICHD score ≥30	5 (22)	23 (27)	.79
Seizures	5 (22)	29 (35)	.17

Table V. Survival with Bayley III scores ≥85 in 3 domains

	Cells n = 18 (%)	Cooled only n = 46 (%)	P
Survived to 15 mo	16 (89)	35 (76)	.25
Survival with all 3 Bayley domain scores ≥85	13 (72)	19 (41)	.05

„Median collection and infusion volumes were 36 and 4.3 mL. Vital signs including oxygen saturation were similar before and after infusions in the first 48 postnatal hours.

Cell recipients and concurrent cooled infants had similar hospital outcomes. Thirteen of 18 (74%) cell recipients and 19 of 46 (41%) concurrent cooled infants with known 1-year outcomes survived with scores >85”



Przeszczepienia własnej krwi pępowinowej – porażenie mózgowe dziecięce

ClinicalTrials.gov

Try our beta test site

IMPORTANT: Listing of a study on this site does not reflect endorsement by the National Institutes of Health. Talk with a trusted healthcare professional before volu

[Find Studies](#) [About Clinical Studies](#) [Submit Studies](#) [Resources](#) [About This Site](#)

Home > Find Studies > Search Results > Study Record Detail

Trial record 1 of 2 for: kurtzberg cerebral palsy

[Previous Study](#) | [Return to List](#) | [Next Study](#)

A Randomized Study of Autologous Umbilical Cord Blood Reinfusion in Children With Cerebral Palsy

This study has been completed.

Sponsor:

Joanne Kurtzberg, MD

Collaborator:

Roberson Foundation (funding)

Information provided by (Responsible Party):

Joanne Kurtzberg, MD, Duke University Medical Center

ClinicalTrials.gov Identifier:

NCT01147653

First received: June 17, 2010

Last updated: December 21, 2016

Last verified: December 2016

[History of Changes](#)

[Full Text View](#)

[Tabular View](#)

[No Study Results Posted](#)

[Disclaimer](#)

[How to Read a Study Record](#)

Purpose

The purpose of this study is to determine the efficacy of a single intravenous infusion of autologous umbilical cord blood (UCB) for the treatment of pediatric patients wi

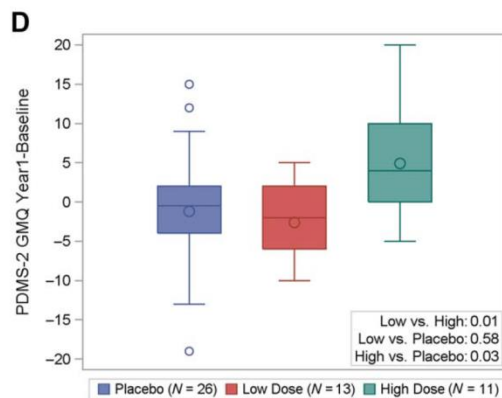
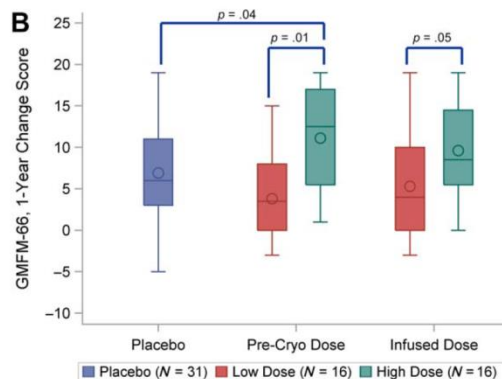
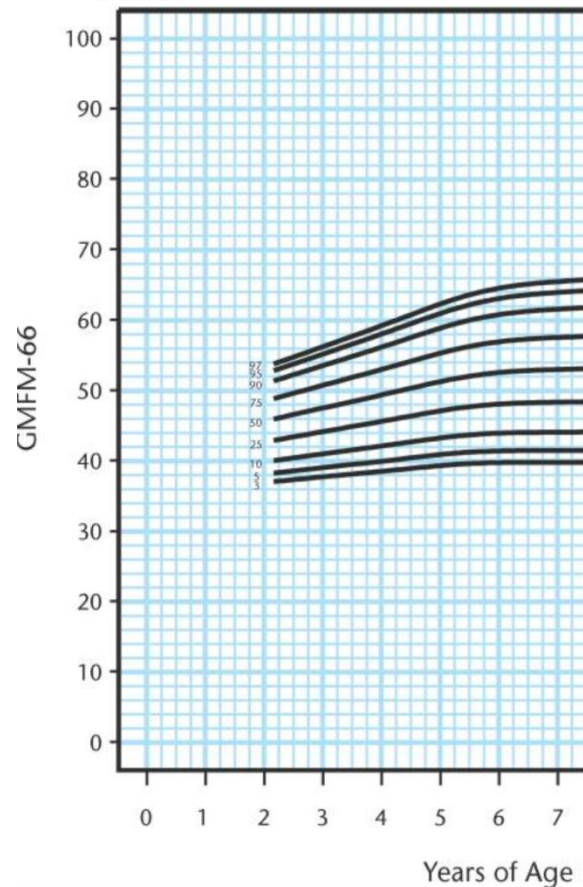
Condition	Intervention
Cerebral Palsy CP Spastic Cerebral Palsy	Biological: Autologous Umbilical Cord Blood or Placebo

Clinical Trials: Jedno badanie dr Kurtzberg dotyczące własnej krwi pępowinowej i leczenia porażenia mózgowego dziecięcego. Marzec 2016 zakończenie zbierania danych. Publikacja w przygotowaniu.

Wstępne wyniki prezentowane na International Cord Blood Symposium USA



Przeszczepienia własnej krwi pępowinowej – porażenie mózgowe dziecięce



GMFM-66

12 miesięcy, w porównaniu do oczekiwanego rozwoju

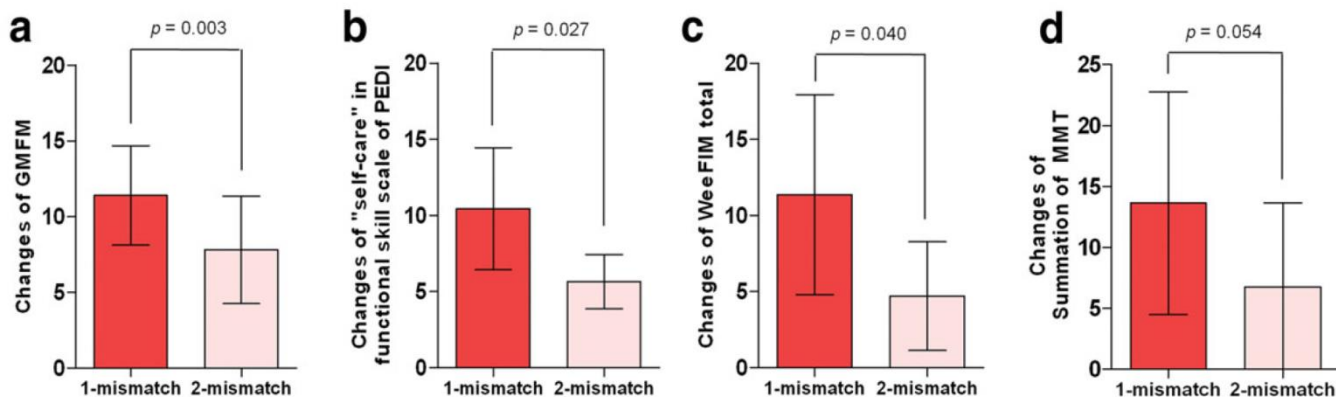
a) Placebo +6,9 - więcej niż przewidywane

b) Komórki $> 2 \times 10^7$ /KG +6,9 i jeszcze +4,2 punktów więcej niż przewidywane (różnica między 10 a 90 percentylem to 11-20 punktów w zależności od nasilenia objawów choroby)



Przeszczepienia obcej krwi pępowinowej – porażenie mózgowe dziecięce

B Changes in outcome scores from baseline to 6 months post-treatment between HLA 1-mismatched ($n = 11$) and HLA 2-mismatched ($n = 20$) in pUCB group



Wyraźnie lepszy efekt obcej krwi pępowinowej jeżeli geny HLA mniej różnią się od genów dziecka - biorcy przeszczepu

Jak skuteczna byłaby własna krew pępowinowa? – nie wiadomo



Stwardnienie rozsiane



Stwardnienie rozsiane – III linia leczenia i później....

1. Szereg badań w ostatnich 20 latach, w których wykonywano początkowo przeszczepienia u chorych, u których zawiodło inne leczenie.
2. Wybrałem wyniki 5 ośrodków

Table 1 Studies about AH SCT in MS

	Patients (n)	EDSS	Mobilization	Conditioning regimen	Outcome		Death
					FU	PFS (%)	
Kozak et al. [54]	33	5.0–8.0	Cy + G-CSF	BEAM + ATG or CD34 selection	5	70	0
Openshaw et al. [13]	5	5.5–7.5	G-CSF	Busulfano + Cy + ATG + CD34 selection	1.8	40	1
Nash et al. [7]	26	5.0–8.0	G-CSF	TBI + Cy + ATG + CD34 selection	3	73	1
Burt et al. [10]	21	3.0–8.0	G-CSF or Cy + G-CSF	TBI + Cy	1.8	61	0
Ni et al. [55]	21	5.0–9.5	Cy + G-CSF	BEAM + ATG + CD34 selection or TBI + Cy + ATG + CD34 selection	3.5	75	2
Xu et al. [23]	22	4.5–7.5	G-CSF	BEAM + CD34 selection	5	77	0
Samijn et al. [12]	14	5.5–6.5	BOM	TBI + Cy + ATG	3	36	0
Freedman et al. [14]	17	3.0–6.0	Cy + G-CSF	Busulfano + Cy	3	75	0
Shevchenko et al. [22]	45	1.5–8.0	Cy + G-CSF	BEAM + ATG	6	72	0
Saiz et al. [26]	14	4.5–6.5	Cy + G-CSF	BNCU + Cy + ATG + CD34 selection	6	62.5	0
Burt et al. [28]	21	2.0–5.5	Cy + G-CSF	Cy + alemtuzumab or Cy + ATG	3	100	0
Hamerschlack et al. [19]	41	3.0–6.5	Cy + G-CSF	BEAM + ATG or Cy + ATG	2.5	58.5 (EFS)	3
Krasulova et al. [21]	26	2.5–7.5	Cy + G-CSF	BEAM + ATG or BEAM + CD34 selection or BEAM + ATG + CD34 selection	6	29.2	0
Fassas et al. [15]	35	4.5–8.0	Cy + G-CSF	BEAM + CD34 selection or BEAM + ATG o Busulfano	15	25	2
Shevchenko et al. [27]	95	1.5–8.0	G-CSF	BM o miniBEAM +/- ATG	5	82	0
Mancardi et al. [24]	74	3.5–9	Cy + G-CSF	BEAM + ATG	5	66	2
Chen et al. [18]	25	3.0–9.5	Cy + G-CSF	BEAM + ATG + CD34 selection	9	48	2
Bowen et al. [56]	26	5.0–8.0	G-CSF	TBI + Cy + ATG + CD34 selection	6	44	1
Burman et al. [20]	48	1.0–8.5	Cy + G-CSF	BEAM + ATG or Cy + ATG	5	77	0
Nash et al. [25]	25	3.0–5.5	G-CSF	BEAM + ATG + CD34 selection	3	91	0
Burt et al. [33]	145	2.0–6.0	Cy + G-CSF	Cy + alemtuzumab or Cy + ATG	4	87	0
Shevchenko et al. [32]	99	1.5–8.0	G-CSF	BM or miniBEAM +/- ATG	8	83	0

Neurol Sci. 2016 Jun;37(6):857-65.

Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: 20 years of experience. Currò D, Mancardi G.

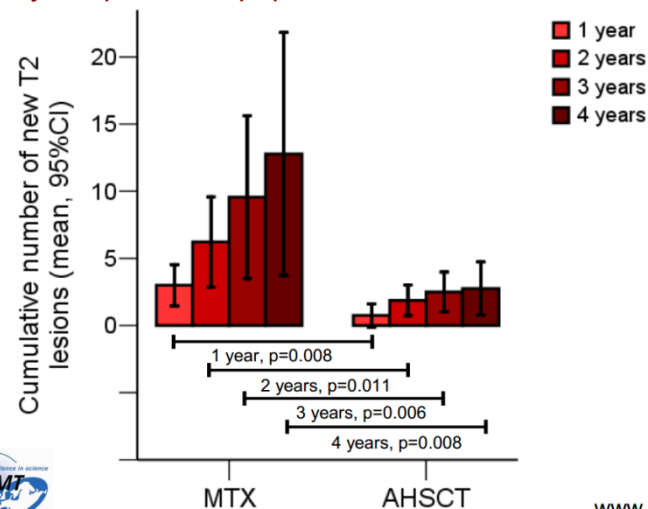


ASTIMS – badanie europejskie

1. Badanie randomizowane
2. AHSCT vs Mitoxantron
3. Badanie oparte na niewielkiej liczbie chorych – i przerwane przedwcześnie z powodu niskiej rekrutacji (21 chorych)
4. Udział 7 ośrodków

Cumulative number of new T2 MRI lesions over 1,2,3 4 years

Primary endpoint, ITT population



www.astims.org



AHSCT in MS – Richard Burt, Chicago

1. Badanie I/II fazy, seria przypadków
2. 21 chorych, 151 chorych
3. Kwalifikacja – po interferonie (ale 2-5 leków przed AHSCT)
4. Kondycjonowanie – Cyklofosfamid i ATG (lub alemtuzumab)
5. Punkty końcowe po 3 latach – przeżycie bez progresji i status EDSS
6. Po 36 miesiącach – 87-100% chorych bez progresji (poprawa EDSS (81% powyżej 1 punkta) lub stabilny EDSS)

JAMA. 2015 Jan 20;313(3):275-84.
Association of nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation with neurological disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis.
Burt RK et al.

Lancet Neurol. 2009 Mar;8(3):244-53.
Autologous non-myeloablative haemopoietic stem cell transplantation in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase I/II study.
Burt RK et al.



AHSCT in MS – Attkins, Ottawa

1. Badanie II fazy
2. 24 chorych
3. Kwalifikacja – po 1 leku (42%), po 2 lekach (29%), po 3 lub więcej (29%)
4. Kondycjonowanie – Busulfan, Cyklofosfamid i ATG, selekcja CD34+
5. Punkty końcowe po 3 latach – przeżycie bez progresji i nowe zmiany w MRI

Stwardnienie rozsiane – wyniki leczenia przeszczepieniem szpiku

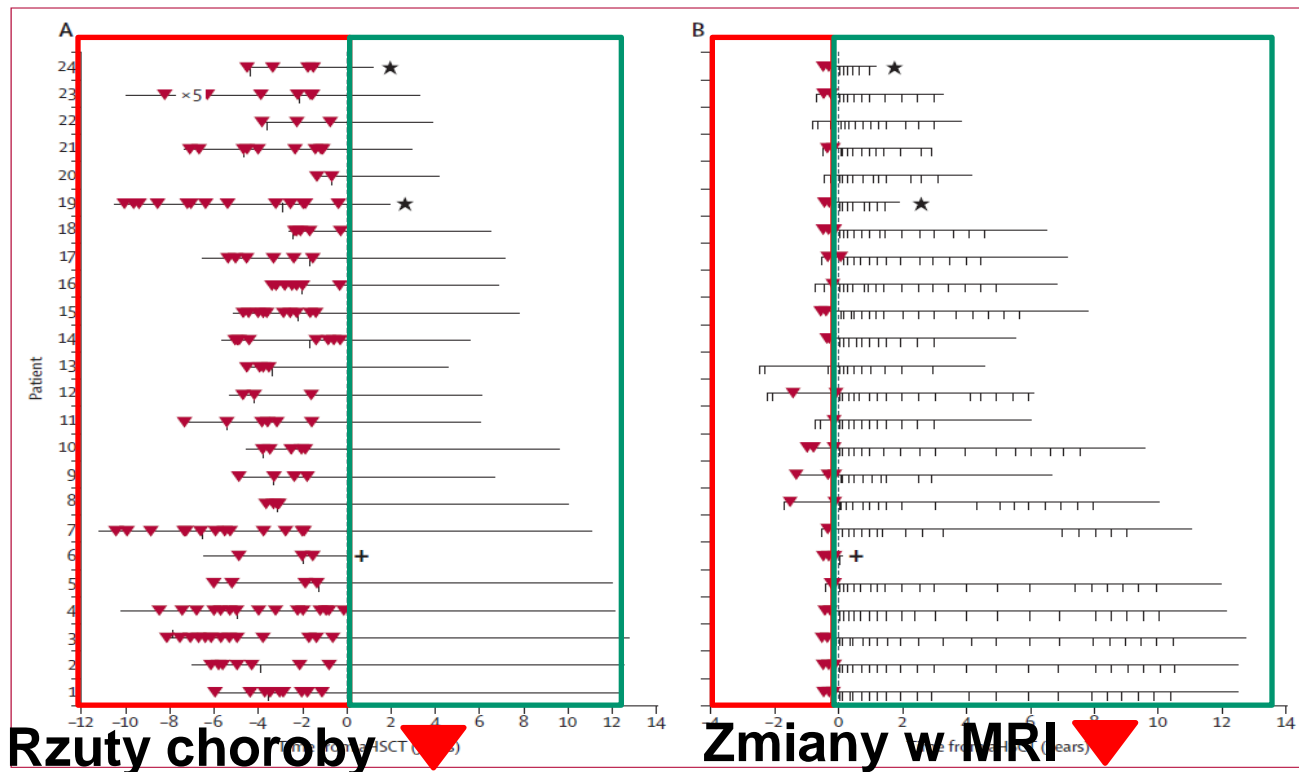


Figure 2: Timeline of clinical relapses (A) and active MRI scans (B)

Brak aktywności choroby nawet przez 12 lat po przeszczepieniu szpiku

Jedynе leczenie z poprawą EDSS



III linia leczenia

Przeszczepianie szpiku w Katowicach

1. Ponad 100 chorych leczonych przeszczepieniami w ostatnich 4-5 latach
2. Opublikowane 2 artykuły o przeszczepieniach
 - A) Kryteria kwalifikacji – RRMS i przypadki o bardzo agresywnym przebiegu – zazwyczaj co najmniej po 2 liniach leczenia
 - B) Wyniki mobilizacji
3. Nie ma publikacji na temat klinicznych wyników przeszczepień

Szczechowski L, Śmitowski M, Helbig G, Krawczyk-Kuliś M, Kyrzcz-Krzemień S. Autologous hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) for aggressive multiple sclerosis - whom, when and how. 2016 Int J. Neuroscience

Kyrzcz-Krzemień S, Helbig G1, Torba K, Kocłęga A, Krawczyk-Kuliś M. Safety and efficacy of hematopoietic stem cells mobilization in patients with multiple sclerosis. Hematology. 2016 Feb 24:1-4.



Badanie NFZ, Warszawa, Katowice

„Real World Data”

1. Badanie oparte na dany NFZ (400 000 pacjento-lat)
2. Pierwsze tego typu badanie na świecie – porównanie 102 chorych po przeszczepieniach z około 40 000 chorych leczonych konwencjonalnie (dane o wszystkich kosztach NFZ – niestety bez informacji o lekach z badań klinicznych)
3. Analiza danych ciągle trwa.
4. Wstępne wyniki: **tylko 3 dawki leków (DMD) u 102 chorych po przeszczepieniu, średnie wydatki NFZ na chorego przed AHSCT około 20 000 PLN na rok, i około 3500 na rok po AHSCT.**
5. Pierwsze dane z systemu opieki zdrowotnej potwierdzające to co wynika z badań klinicznych – brak konieczności przyjmowania DMD po AHSCT

plakat A083 Katarzyna Orlewska et al. EBMT 2017 Lisbon



Stwardnienie rozsiane – III linia leczenia

1. Podsumowując wyniki 5 przedstawionych badań:

-W sumie ponad 300 chorych

-Brak progresji choroby u chorych, u których nieskuteczne były inne metody leczenia – poprawa EDSS utrzymująca się nawet do 12 lat po przeszczepieniu (maksymalny czas obserwacji w badaniach)

-Poprawa EDSS – 35%-81% chorych

-Brak nowych zmian w OUN po 3-4 latach 80-100% chorych



NEDA – łatwiej utrzymać przy pomocy przeszczepień niż innych metod

Multiple Sclerosis Journal

ECTRIMS
EUROPEAN COMMITTEE FOR TREATMENT
AND RESEARCH IN MULTIPLE SCLEROSIS

actrims
AMERICAS COMMITTEE FOR TREATMENT
AND RESEARCH IN MULTIPLE SCLEROSIS

4.840 Impact Factor

[more »](#)

[Home](#) [Browse](#) [Submit Paper](#) [About](#) [Subscribe](#)

Search: keywords, title, authors, C



NEDA status in highly active MS can be more easily obtained with autologous hematopoietic stem cell transplantation than other drugs

[Maria Pia Sormani](#), [Paolo A Muraro](#), [Riccardo Saccardi](#), more...

[Show all authors](#) ▾

First Published April 26, 2016 | Research Article

Vol 23, Issue 2, 2017

[Table of Contents](#)

The no evidence of disease activity (NEDA) composite measure has emerged as one attractive new target of therapies in relapsing–remitting multiple sclerosis (RRMS), consisting of the following features: (1) no relapses, (2) no disability progression, and (3) no magnetic resonance imaging (MRI) activity (new or enlarging T2 lesions or Gd-enhancing lesions). Achievement of NEDA status in patients receiving a disease-modifying therapy (DMT) seems to be an ambitious but ideal goal for therapies in RRMS. Recently, published post hoc analyses of clinical trials reported percentages of RRMS patients maintaining the NEDA status after 2 years of therapy ranging between 13% and 46%. Long-term assessment of NEDA patients in real-life settings showed very low probability to be NEDA in the long run. Against this scenario, immunoablative therapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation (aHSCT) demonstrated the potential to maintain a much higher proportion of NEDA patients at 2 years (ranging from 78% to 83%) and also at 5 years (ranging from 60% to 68%). This is even more relevant when considering that MS patients who underwent aHSCT are much more active than patients usually enrolled in clinical trials. The emerging evidence of the efficacy of this therapeutic approach in early aggressive and treatment-resistant RRMS calls for the organization of a randomized comparative trial to fully evaluate the risk–benefit profile of aHSCT in patients with highly active MS not responding to DMTs.

Sormani MP et al. NEDA status in highly active MS can be more easily obtained with autologous hematopoietic stem cell transplantation than other drugs. *Mult Scler.* 2017 Feb;23(2):201-204. doi: 10.1177/1352458516645670.



Bezpieczeństwo – Jakie jest prawdziwe ryzyko różnych rodzajów terapii MS?

1. Nie ma silnej immunosupresji bez efektów ubocznych
2. Największe publikacje jednośrodkowe:
 - 0% śmiertelności około przeszczepieniowej
 - Clinica Ruiz in Mexico 0/286
 - Chicago 0/150 i 0/83
 - Katowice 0/>100 (1 zgon przy mobilizacji – przyczyna niemożliwa do eliminacji)
 - Ottawa 1/24
3. Autoprzeszczepienie oznacza praktyczny brak konieczności stosowania leków immunosupresyjnych w przyszłości
4. Istotne są dobre procedury



Stwardnienie rozsiane Przeszczepienia ambulatoryjne

Original Paper

Acta Haematol 2017;137:214–219
DOI: 10.1159/000469655

Received: November 11, 2016
Accepted after revision: March 9, 2017
Published online: May 18, 2017

*Acta
Haematologica*

A Feasibility Study of the Full Outpatient Conduction of Hematopoietic Transplants in Persons with Multiple Sclerosis Employing Autologous Non-Cryopreserved Peripheral Blood Stem Cells

Guillermo J. Ruiz-Argüelles^{a-d} Andrés A. León-Peña^{a,e} Mónica León-González^{a,c}
Ana Karen Nuñez-Cortés^{a,e} Juan Carlos Olivares-Gazca^{a,c} Iván Murrieta-Alvarez^{a,c}
Jocelyn Vargas-Espinosa^{a,c} Emilio Medina-Ceballos^{a,d} Yahveth Cantero-Fortiz^{a,d}
Alejandro Ruiz-Argüelles^{b,d} Manuel A. Ruiz-Delgado^{a,b} Rodrigo J. Ruiz-Delgado^{a,b}
Guillermo Ruiz-Reyes^b Manuel Priesca-Marín^a Merari Starlight Torres-Priego^{a,f}
David Blumenkron-Marroquin^g Guillermo J. Ruiz-Delgado^{a-d}

^aCentro de Hematología y Medicina Interna de Puebla, ^bLaboratorios Clínicos de Puebla, ^cUniversidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, ^dUniversidad de las Américas Puebla, and ^eBenemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, México; ^fCentro de Hematología y Medicina Interna de Puebla, Puebla, México; ^gCentro de Hematología y Medicina Interna de Puebla, Puebla, México

286 pacjentów chorych na
Stwardnienie Rozsiane

Przeszczepienia w trybie
ambulatoryjnym

8 rehospitalizacji (infekcje)

100% przeżycie



Jakie ryzyko akceptują chorzy?

1. Badanie ankietowe na 180 chorych na stwardnienie rozsiane
2. Pytania:

Jak rozumieliby „wyleczenie”?

50% ankietowanych: zmniejszenie nasilenia objawów takich jak zmęczenie, porażenia, zaburzenia równowagi – satysfakcjonujące

Jaką śmiertelność leczenia są w stanie zaakceptować by osiągnąć taki cel?

81% chorych akceptowało śmiertelność $>1\%$



Stwardnienie rozsiane – przeszczepienia szpiku w I linii leczenia



Stwardnienie rozsiane – przeszczepienia szpiku w I linii leczenia

1. Grupa chorych: gwałtownie postępujące stwardnienie rozsiane prowadzące do znacznej niepełnosprawności w krótkim czasie
2. 18 chorych (Sheffield (UK), Uppsala (Szwecja), Ottawa (Kanada))
3. Kondycjonowanie BEAM (carmustine, etoposide, cytarabine, melphalan) + ATG
4. Wyniki:
„ Median pre-treatment Expanded Disability Status Scale (EDSS) score was 6.5 (2.0-9.5). Median follow up was 29.5 (6-118) months. Median EDSS score at the last follow up was 2.0 (0-6.5). There was a significant improvement between pre-treatment and last follow up EDSS scores ($p < 0.05$, Wilcoxon signed-rank test) No clinical relapse was observed post-AHSCT in these patients,,

EBMT 2018

THE USE OF AUTOLOGOUS HAEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN TREATMENT NAÏVE PATIENTS WITH SEVERE MULTIPLE SCLEROSIS

Joyutpal Das, John Snowden, Sona Mistry, Helen Jessop, Marjorie Bowman, Azza Ismail, Simon Bell, Mark Freedman, Harry Atkins, Joachim Burman, Basil Sharrack



Stwardnienie rozsiane – przeszczepienia szpiku w II linii leczenia



Stwardnienie rozsiane – przeszczepienia szpiku w II linii leczenia

Richard Burt

Nagroda Van Bekkum - Konferencja European Society for Blood and Marrow Transplantation

Wyniki badania MIST

RRMS, 2 rzuty choroby w 12 m-cy

Badanie randomizowane

1 Ramię – 55 chorych na DMT
(w przypadku progresji AHSCT)

2 Ramię – 55 chorych AHSCT



MIST TRIAL

Randomized stem cell protocol - **Multiple sclerosis International Stem cell Transplant Trial**

MIST has completed enrollment



Stwardnienie rozsiane – przeszczepienia szpiku w II linii leczenia

DMT: natalizumab (22), dimethyl fumarate (18), fingolimod (13) interferon (10), glatiramer acetate (8), mitoxantrone (5)

AHSCT: Cyklofosfamid 50mg/kg przez 4 dni,
ATG

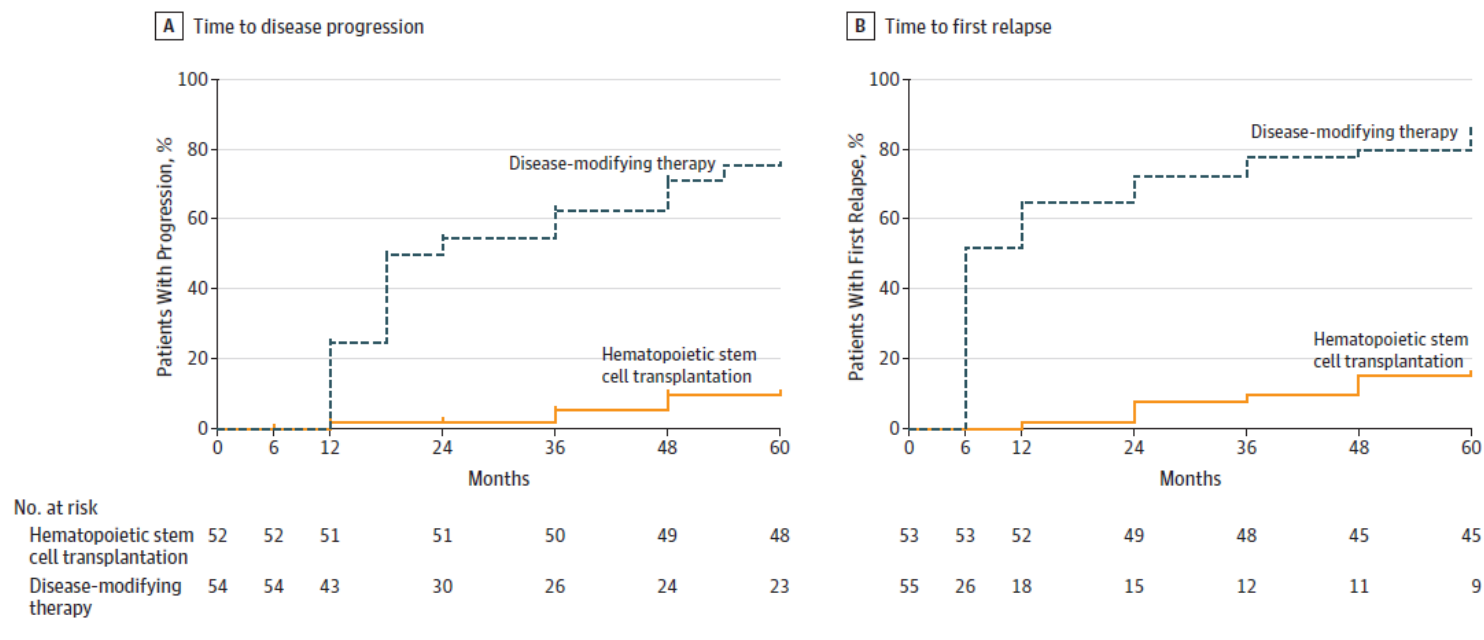
Czyli chory o masie ciała 75kg łącznie otrzymał: 15 gram cyklofosfamidu





Stwardnienie rozsiane – przeszczepienia szpiku w II linii leczenia

Figure 2. Time to Disease Progression and First Relapse Among Patients Receiving Hematopoietic Stem Cell Transplantation vs Disease-Modifying Therapy



Median follow-up time was 24 months (interquartile range, 12-48 months).

QUESTION Is nonmyeloablative autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) more effective than disease-modifying therapy for patients with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis?

CONCLUSION In this clinical trial, nonmyeloablative HSCT resulted in a significantly prolonged time to disease progression compared with disease-modifying therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis.

POPULATION

37 Men
73 Women



Patients with relapsing-remitting multiple sclerosis who had ≥ 2 relapses while receiving disease-modifying therapy in the prior year

Mean age: **36** years

LOCATIONS

4
Centers in US, UK,
Sweden, and Brazil



INTERVENTION



110 Patients randomized

55

55

HSCT

Plus cyclophosphamide (200 mg/kg) and antithymocyte globulin (6 mg/kg), intravenously

Disease-modifying therapy

Higher efficacy or different class than prior

PRIMARY OUTCOME

Disease progression at ≥ 1 year; progression defined as increase of ≥ 1 point on the Expanded Disability Status Scale (EDSS; range, 0-10 [10 = worst disability])

FINDINGS

Mean EDSS change at 1 year

HSCT

-1.02 points

3 of 55 patients had disease progression

Disease-modifying therapy

0.67 points

34 of 55 patients had disease progression

Between-group difference:

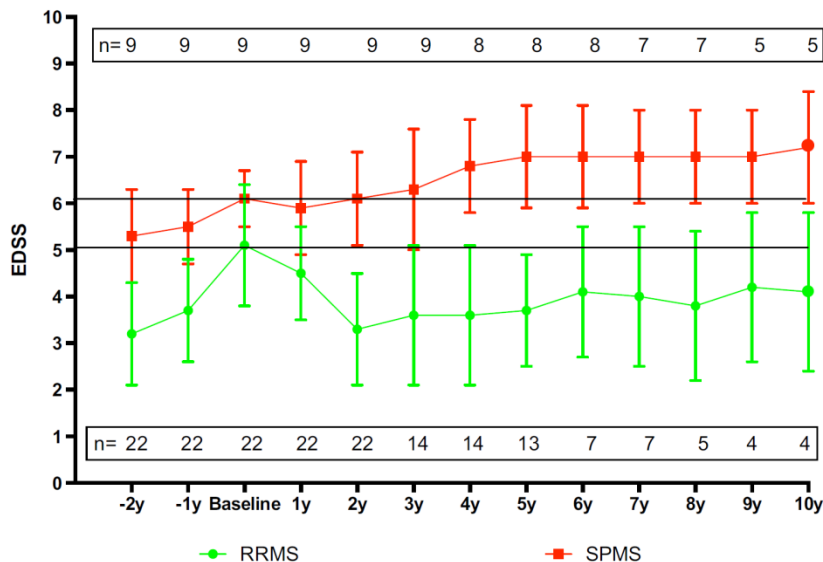
-1.7 points

(95% CI, -2.03 to -1.29; $P < .001$)

Burt RK, Balabanov R, Burman J, et al. Effect of nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation vs continued disease-modifying therapy on disease progression in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomized clinical trial [published January 15, 2019]. *JAMA*. doi:10.1001/jama.2018.18743



Stwardnienie Rozsiane – wyniki długoterminowe AHSCT



Długoterminowe zapobieganie progresji pomimo rzutów choroby w formie remitująco-nawracającej (RRMS), brak wpływu na stan chorych w formie wtórnie postępującej



Stwardnienie Rozsiane – co można poprawić w przeszczepieniach szpiku



Stwardnienie Rozsiane – co można poprawić w przeszczepieniach szpiku

Skuteczność i bezpieczeństwo kondycjonowania:

1. Leki lepiej penetrujące do OUN np.:

-Fludarabina/Kladrybina
w kondycjonowaniu

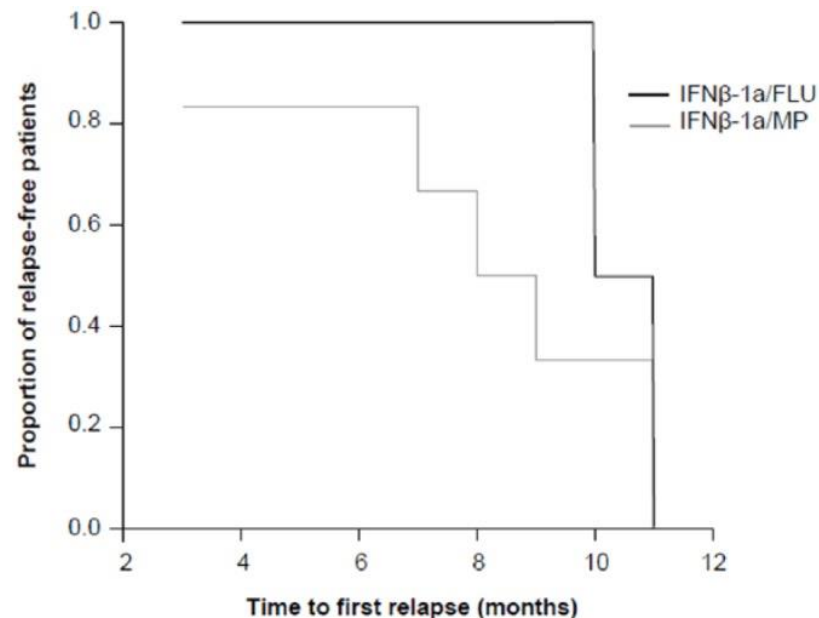
Np. Fludarabina + Cyklofosfamid

Dlaczego:

1) Większa skuteczność przeciwko autoagresji – przeszczepienia w aplazji szpiku

2) Mniej powikłań

3) Lepsza penetracja do OUN niż Cy





Stwardnienie Rozsiane – co można poprawić w przeszczepieniach szpiku

Lepsza kwalifikacja chorych

Czym większy proces zapalny tym lepszy efekt

Zastosowanie na I/II linii leczenia – zanim pogorszy się EDSS

Możemy oczekiwać poprawy EDSS o średnio 1 punkt i średnio do stanu w jakim stanie był chory rok przed przeszczepieniem

Na jakim etapie leczenia chorzy chcieliby zostać przeszczepieni?



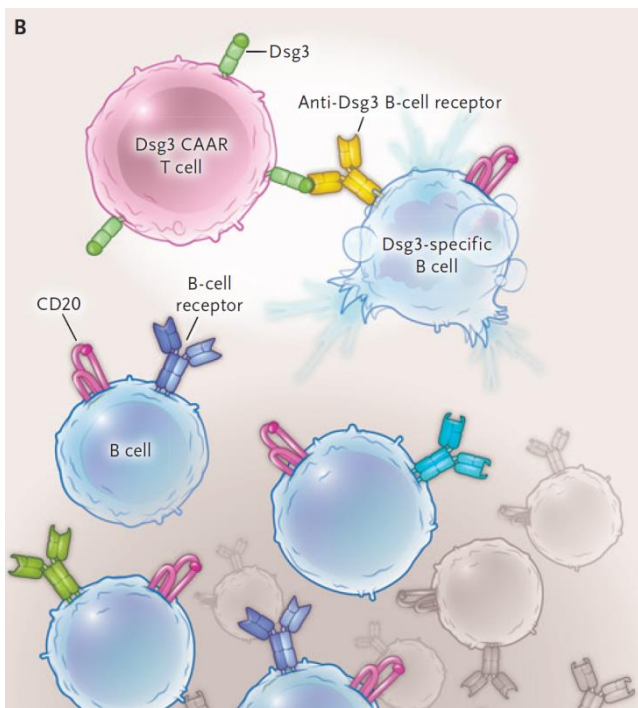
Stwardnienie rozsiane

Rola autoprzeszczepień w 2019

- A) I linia leczenia – mało danych, ale wydają się skuteczne jeżeli początek choroby jest bardzo agresywny
- B) II linia leczenia – jedno badanie randomizowane pokazujące przewagę nad wszystkimi możliwymi lekami stosowanymi aktualnie w leczeniu stwardnienia rozsianego
- C) III linia – jedno badanie randomizowane i wiele serii pacjentów pokazujących: poprawa EDSS, brak progresji EDSS nawet do 15 lat od przeszczepienia
- D) Pacjenci pediatryczni – bardzo dobre wyniki (nie prezentowane w tej prezentacji)

CAR-T jako strategia walki z autoagresją – pęcherzyca zwykła

Limfocyty z białkami, które rozpoznają
autoreaktywne klony



W mysim modelu udaje się wyeliminować
limfocyty powodujące chorobę

Problemy CAR-T:

1. Ryzyko – specyficzne reakcje przeciwko komórkom, które przypadkowo miały to samo białko zabijały chorych w różnych badaniach klinicznych
2. Bardzo wysoka cena
3. Zazwyczaj wiele białek jest celem ataku



Wnioski

1. Stwardnienie rozsiane, Twardzina Układowa – mocno udokumentowane wyniki autologicznych przeszczepów komórek krwiotwórczych
2. CIDP – jedno badanie z niespotykaną skutecznością leczenia
3. Istnieje możliwość przeszczepiania w Warszawie i Katowicach – różne protokoły, różna kwalifikacja, różna toksyczność.



Autologiczne przeszczepienie szpiku w chorobach z autoagresji

Dr hab. n. med. Emilian Snarski

11.02.2019 Warszawa