

Skuteczność i bezpieczeństwo przeszczepiania autologicznych macierzystych komórek krwiotwórczych, w postaci rzutowo-remitującej stwardnienia rozsianego

Sławomira Kyrz-Krzemień, Grzegorz Helbig, Marek Śmiłowski,
Małgorzata Krawczyk-Kuliś, Karolina Torba, Anna Kocłęga, Witold Palasik,
Lech Szczechowski

Warszawa, 26.04.2016r

Klinika/Oddział Hematologii i Transplantacji Szpiku
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. A. Mielęckiego
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

EBMT - European Group for Blood and Marrow Transplantation

Od 1965r. do końca 2014r. wykonano
ok. 1 miliona transplantacji szpiku

W 2014r. przeszczepy autologiczne stanowiły 60%,
przeszczepy allogeniczne- 40%.

TYPES OF TRANSPLANT



1979



1993



2014

Raport EBMT – 2015 (AD, n=2052)

MULTIPLE SCLEROSIS **801**

CONNECTIVE TISSUE **595**

SSc 433

SLE 113

PM-DM 18

Sjorgen 3

Antiphosph. Syndrome 5

Other/Unknown 23

ARTHRITIS **184**

Rheumatoid arthritis 85

Juvenile chronic arthritis:

 Systemic JIA 57

 Other JIA 18

 Polyarticular JIA 14

Psoriatic arthritis 4

Other 6

INFLAMMATORY BOWEL **188**

Crohn's disease 155

Ulcerative colitis 4

Other 29

HAEMATOLOGICAL **97**

ITP 31

Evans' 20

AIHA 25

Other 21

VASCULITIS **49**

Wegener's 12

Behcet's 9

Takayasu 2

Microscopic poly. nodosa 4

Classical poly. nodosa 1

Churg-Strauss 2

Other/Unknown 20

OTHER NEUROLOGICAL **86**

NMO 22

CIDP 31

Myasthenia gravis 7

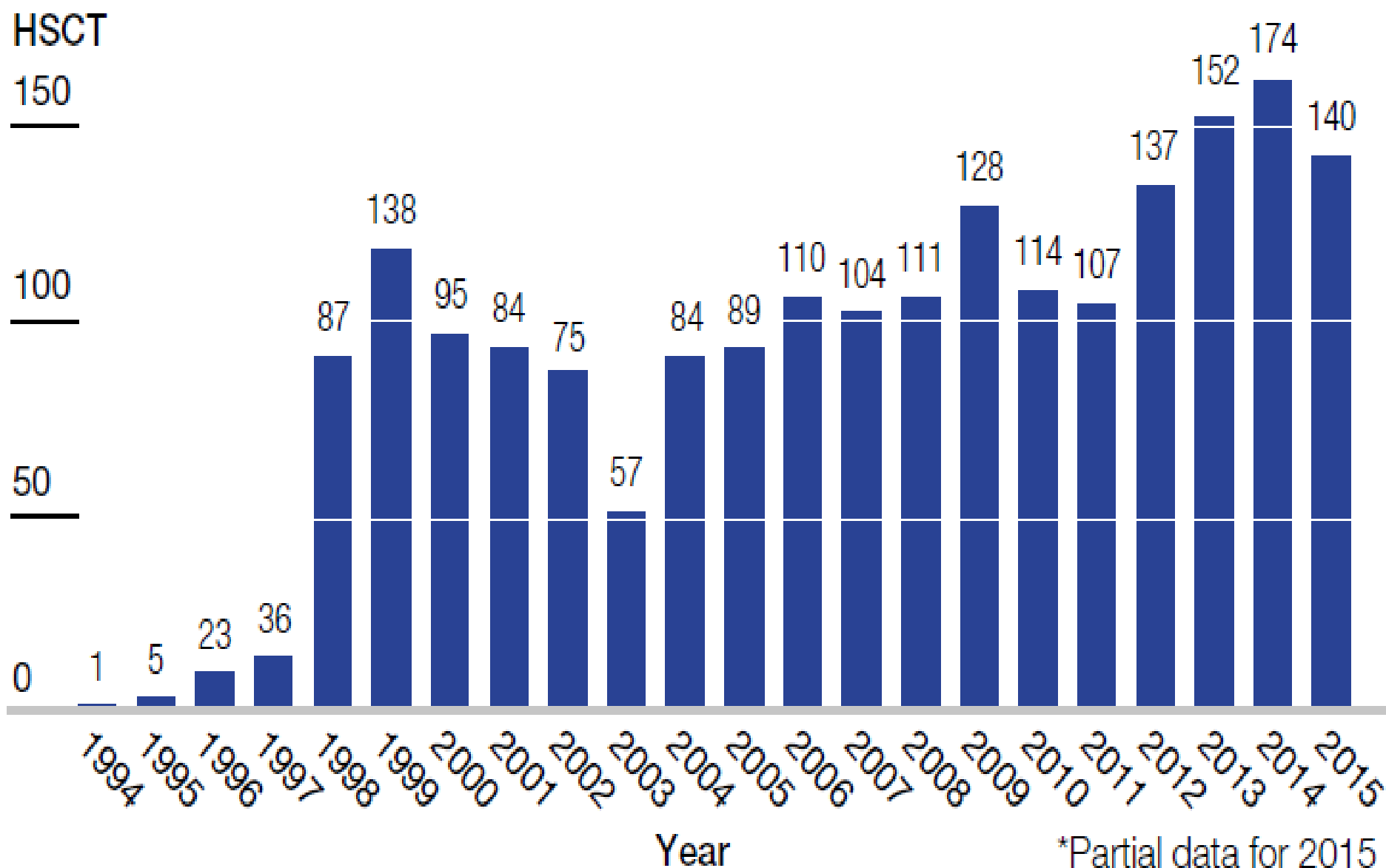
Other/Unknown 26

INSULIN DEPENDENT **20**
DIABETES

OTHER/Unknown **32**

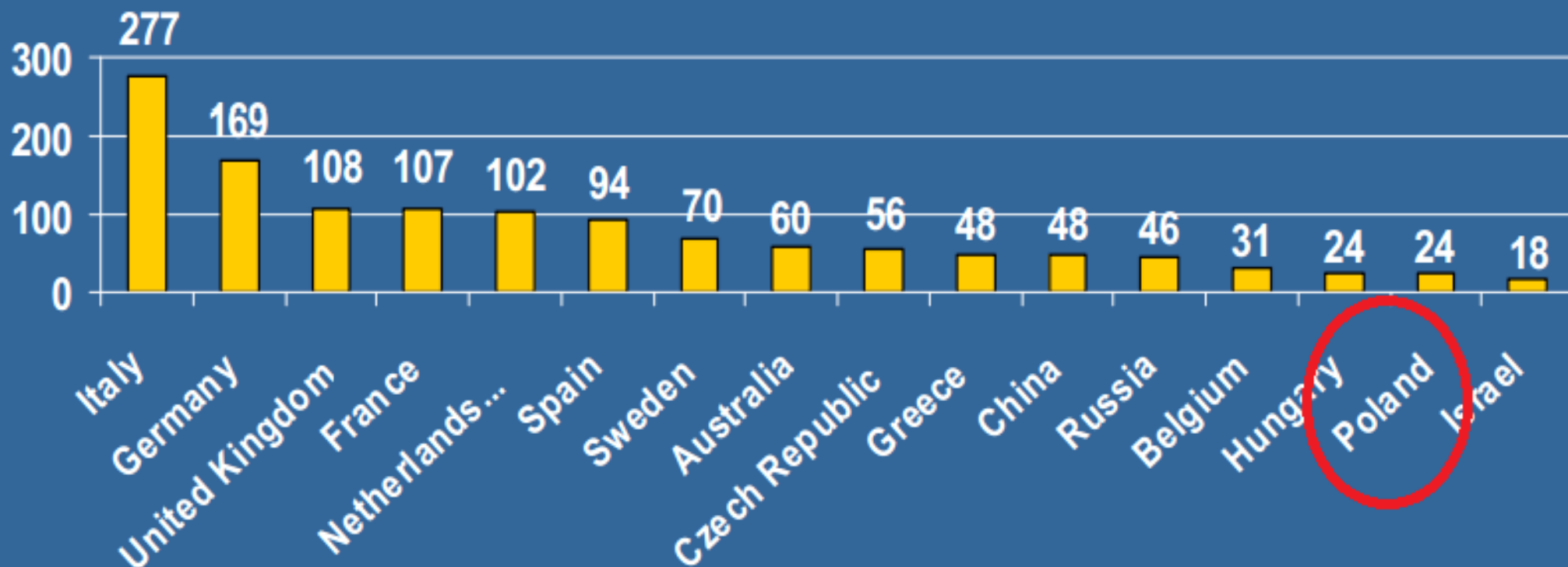
HSCT for AD per year (1994-2015)

(n=2052)





Severe ADs: HSCT per Country 1996-2011



Autotransplantacja macierzystych komórek krwiotwórczych z krwi obwodowej w SM

Pierwsze doniesienia o autoH SCT w SM pochodzą z 1995 roku (Mancardi G, Saccardi R- Autologus haematopoietic stem-cell transplantation in multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2008 Jul;7(7):626-36.

Do 2015 roku procedurze poddano 801 pacjentów. U 60-70% pacjentów w pierwszych 3 latach po procedurze nie obserwowano progresji choroby.

Śmiertelność związana z procedurą (TRM) wynosząca początkowo od 5-8% w chwili obecnej została zredukowana do 1-3%.

AutoHSCT w SM- doświadczenia własne

Do Kliniki Hematologii i Transplantacji Szpiku w Katowicach skierowano łącznie 198 pacjentów (dane z 19.04.2016):

- **87 pacjentów zostało poddanych procedurze transplantacyjnej w tym 2 podwójnie.**
- **13 pacjentów oczekuje na zabieg**
- **11 pacjentów oczekuje na mobilizację macierzystych komórek krwiotwórczych**
- **71 pacjentów nie zostało zakwalifikowanych do zabiegu**
- **16 pacjentów zostało zakwalifikowanych, jednak w chwili obecnej nie decyduje się na zabieg**

AutoHSCT w SM- doświadczenia własne

Procedurze transplantacyjnej poddano 87 osób:

- pierwsza transplantacja- 10.11.2011r.**
- 2012 rok- 5 transplantacji**
- 2013 rok- 4 transplantacje**
- 2014 rok- 24 transplantacje**
- 2015 rok- 35 transplantacji**
- 2016 rok- 20 transplantacji (do 19.04.2016r.)**

AutoHSCT w SM- doświadczenia własne

Ośrodki kierujące według miast:

Katowice (17),	Białystok (2),	Czechowice-Dziedzice (1),
Warszawa (13),	Bochnia (1),	Chorzów (1),
Sosnowiec (4),	Wrocław (1),	Żary woj. lubuskie (1),
Zawiercie (5),	Poznań (1),	Rzeszów (1),
Bydgoszcz (5),	Opole (1),	Złotoryja (1),
Kraków (3),	Sochaczew (1),	Dębica (1),
Racibórz (2),	Tczew (1),	Gorzów Wielkopolski (1),
Lublin (2),	Pszczyna (1),	Reda k. Gdyni (1),
Bytom (3),	Jarosław (1),	Dąbrowa Górnicza (1),
Sanok (2),	Grudziądz (1),	Suchy Las k. Poznania (1),
Gdańsk (2),	Lędziny k. Tychów (1),	Konstancin Jeziorna (1),
Tarnobrzeg (1),	Łódź (1),	Radom (1),
Gostynin k. Płocka (1),	Częstochowa (2),	Cibórz k. Zielonej Góry (1),
		Staroźreby k. Płocka (1).

AutoHSCT w SM- doświadczenia własne

Ośrodki kierujące według województw:

- **śląskie:** 36 pacjentów
- **mazowieckie:** 18 pacjentów
- **podkarpackie:** 6 pacjentów
- **kujawsko-pomorskie:** 6 pacjentów
- **małopolskie:** 4 pacjentów
- **pomorskie:** 4 pacjentów
- **lubuskie:** 3 pacjentów
- **podlaskie:** 2 pacjentów
- **dolnośląskie:** 2 pacjentów
- **wielkopolskie:** 2 pacjentów
- **lubelskie:** 2 pacjentów
- **łódzkie:** 1 pacjent
- **opolskie:** 1 pacjent

AutoHSCT w SM- doświadczenia własne

Województwo śląskie:

- **Bytom:** 3 pacjentów
- **Chorzów:** 1 pacjent
- **Czechowice-Dziedzice:** 1 pacjent
- **Częstochowa:** 2 pacjentów
- **Dąbrowa Górnicza:** 1 pacjent
- **Katowice:** 17 pacjentów
- **Lędziny:** 1 pacjent
- **Pszczyna:** 1 pacjent
- **Racibórz:** 2 pacjentów
- **Sosnowiec:** 3 pacjentów
- **Zawiercie:** 4 pacjentów

AutoHSCT w SM- doświadczenia własne

	N	%
Mężczyźni	38	43,7%
Kobiety	49	56,3%
	Mediana	Zakres
Wiek- diagnoza (lata)	28,5	15-58
Wiek-autoHSCT (lata)	38	19-63
Czas trwania choroby (lata)	9	0,6-35

MATERIAŁ

Dane z okresu 2011-2016	2011-2013	2014-2016
Liczba przeprowadzonych kwalifikacji	200	
Liczba pacjentów poddanych AHSCT	8	79
Pacjenci z RRMS	4	72
Pacjenci z SPMS	4	7
Pacjenci przed/w trakcie/po separacji	-	24
Niezdecydowani	-	16
Pacjenci nie zakwalifikowani	71	
Śmiertelność	0%	

ZALECANE KRYTERIA KWALIFIKACJI

(zgodne z kryteriami kwalifikacyjnymi EBMT 2012

z uwzględnieniem doświadczeń własnych i aktualnego piśmiennictwa)

- pacjenci z aktywną postacią RRMS: kliniczne i radiologiczne cechy aktywności procesu zapalnego
 - co najmniej 1 rzut choroby w ostatnim roku
 - obecności co najmniej jednej zmiany Gd(+) w badaniu MR i/lub nowych zmian Gd(-) w dwóch kolejnych badaniach MR
- gwałtowne narastanie niesprawności mimo stosowania leków jednej lub więcej linii
- SPMS (z aktywnym procesem zapalnym: klinicznie i w badaniu MR)
- postać Marburga
- EDSS: do 6,5 pkt
- preferowany przedział wieku: 18–45 rż.
- preferowany czas trwania choroby: do 5 lat

1. Snowden JA, Saccardi R, Allez; EBMT Autoimmune Disease Working Party (ADWP); Paediatric Diseases Working Party. Haematopoietic SCT in severe autoimmune diseases: updated guidelines of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2012 Jun;47(6):770-90.
2. Fagius J, Lundgren J, Oberg G. Early highly aggressive MS successfully treated by hematopoietic stem cell transplantation. *Mult Scler.* 2009 Feb;15(2):229-37.
3. Pfender N1, Saccardi R, Martin R. Autologous hematopoietic stem cell transplantation as a treatment option for aggressive multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol.* 2013 Jun;15(3):270-80.

AutoHSCT w SM- doświadczenia własne

Procedura przeszczepowa

- **Leczenie kondycjonujące:**

Endoxan + Alemtuzumab	3 (3,4%)
Endoxan + ATG	54 (60,7%)
Endoxan + Thymoglobulina	32(35,9%)

- **Endoxan w dawkach podzielonych od doby -5 do doby -2**

- **ATG w dawkach podzielonych od doby -4 do doby -1 (przed ATG premedykacja: Solu-Medrol, Perfalgan, Clemastin)**

- **Następnie 24 godziny przerwy**

- **Transplantacja macierzystych komórek krwiotwórczych- doba 0**

- **Liczba przeszczepionych komórek**

WBC x 10e8	5,145 (1,11-17,99)
CD34 x 10e6	4,74 (1,98-15,5)

AutoHSCT w SM- doświadczenia własne

Regeneracja układu krwiotwórczego

- ANC >0,5 G/L 8 dni (zakres 2-13 dni)
- WBC >1 G/L 8 dni (zakres 2-13 dni)
- PLT >20 G/L 8 dni (zakres 4-12 dni)
(u 30 pacjentów wartości > 20 G/L)
- PLT > 50G/L 9 dni (zakres 2-13 dni)
(u 22 pacjentów wartości > 50 G/L)
- Liczba dni hospitalizacji: 21 dni (zakres 13-59)

AutoHSCT w SM- doświadczenia własne

Powikłania (0% śmiertelności)

- **FUO- 24 (27%)**
- **Powikłania infekcyjne G3- 3 (3,4%):** zakażenie rany odleżynowej, zapalenie płuc
- **Zapalenie pęcherza moczowego- 3 (3,4%)**
- **Przejściowy wzrost aktywności transaminaz- 3 (3,4%)**
- **Biegunka- 8 (8,9%)**
- **Bakteriemia- 6 (6,7%):** *Enterobacter cloacae*, *Staphylococcus lentus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus hominis*.

AutoHSCT w SM- doświadczenia własne

Leczenie wspomagające

- Stymulacja układu krwiotwórczego G-CSF 300ug s.c. od doby +1 do czasu regeneracji ANC
- Transfuzja ubogoleukocytarnego KKCz n=50 (56,2%)
- Mediana: 1 jednostka KKCz
- Zakres: 0-5 jednostek

AutoHSCT w SM- doświadczenia własne

Leczenie wspomagające

- **Transfuzje KKP z aferezy n=47 (52,8%)**
 - **Mediana: 1 dawka terapeutyczne**
 - **Zakres: 0- 6 dawek terapeutycznych**

27 pacjentów poddanych procedurze autoHSCT nie wymagało transfuzji preparatów krwiopochodnych.

Wskaźnik braku rzutów choroby

78%

średnia liczba rzutów rocznie przed AH SCT	4
średnia liczba rzutów rocznie po AH SCT	0,03

Wskaźnik braku postępu niesprawności ruchowej (wg EDSS)

82%

	Kwalifikacja	po roku	po 2 latach	po 3 latach
EDSS ogółem	5,0	5,0	4,75	4,75
EDSS w RRMS (76) (u 52 poprawa)	4,5	4,25	4	3,75
EDSS w SPMS (11) (u 2 poprawa)	6,0	6,0	6,0	6,0

Wskaźnik braku nowych zmian w MRI

77%

	Gd (+)	Gd (-)
średnia ilość plak dem. przed AHSCT	4	24
średnia ilość plak dem. rok po AHSCT	0	23
średnia ilość plak dem. 2 lata po AHSCT	0	23
średnia ilość plak dem. 3 lata po AHSCT	0	23

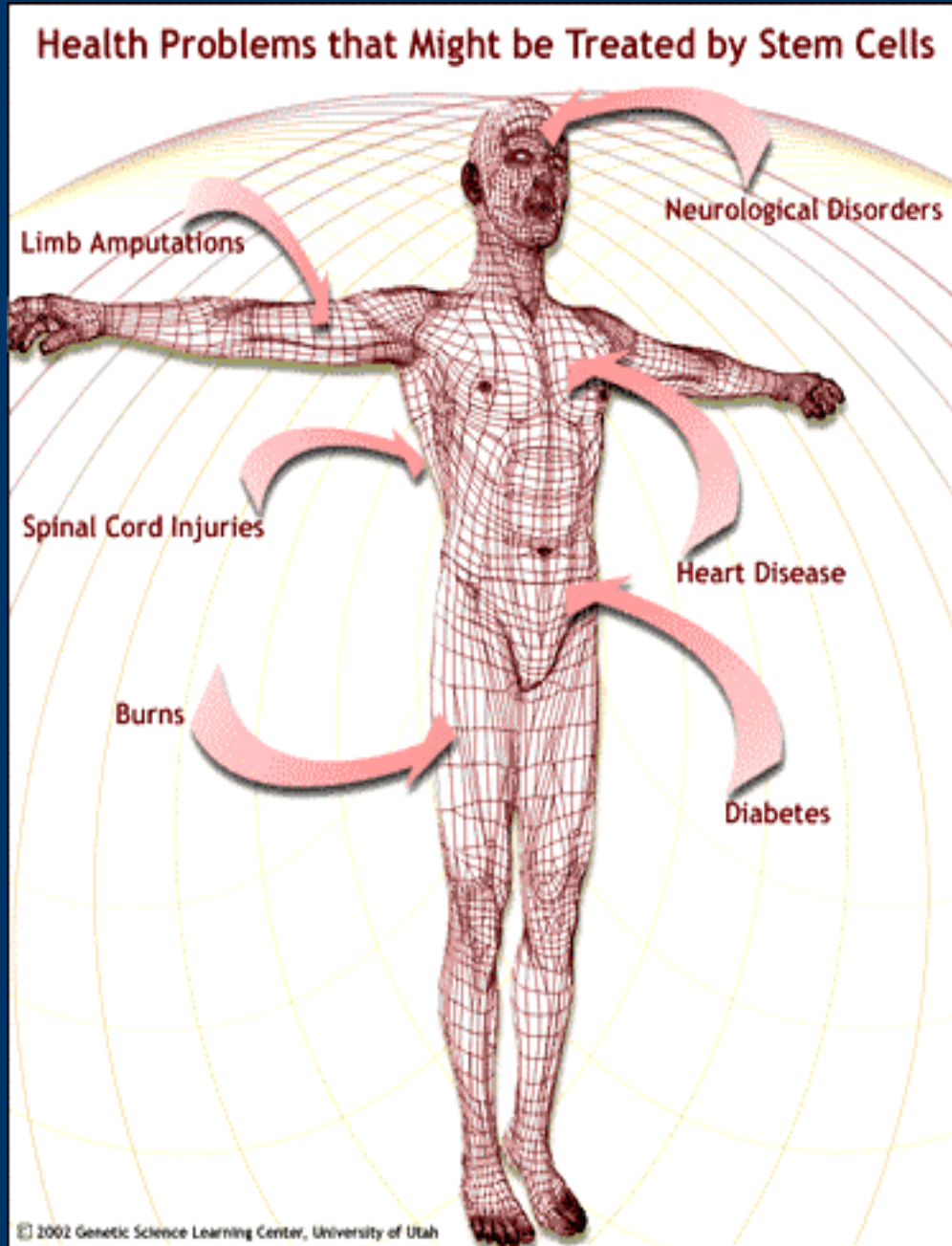
Powikłania neurologiczne

Brak odległych powikłań neurologicznych po AHSCT

Powikłania neurologiczne wczesne bezpośrednio po AHSCT (przemijające):

- bóle głowy
- osłabienie siły mięśniowej
- zwiększona męczliwość

APLIKACJE TERAPEUTYCZNE KOMÓREK MACIERZYSTYCH



- hematologia, onkologia
- kardiologia (leczenie zawałów serca)
- ortopedia (uzupełnianie ubytków kostnych)
- reumatologia (leczenie zmian zwyrodnieniowych)
- neurologia (leczenie schorzeń neurodegeneracyjnych)
- diabetologia (odtworzenie wysp Langerhansa)
- okulistyka (leczenie wrodzonej ślepoty?)
- laryngologia (leczenie wrodzonej głuchoty?)
- kombatologia, medycyna estetyczna

Dane kontaktowe

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. Mielęckiego

ul. Francuska 20-24, 40-027 Katowice

**KLINIKA/ODDZIAŁ HEMATOLOGII I TRANSPLANTACJI SZPIKU
ŚLĄSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO**

ul. Dąbrowskiego 25, 40-032 Katowice

Lekarz Kierujący Oddziałem: Prof. dr hab. Sławomira Kyrz-Krzemień

Koordynatorzy d/s transplantacji szpiku:

mgr Kamil Wieczorek / mgr Jan Kulkowski

telefon: (32) 209 06 15 / (32) 25 91 346

faks: (32) 25 91 276 / (32) 255 49 85

e-mail: klinhem@sum.edu.pl



Piśmiennictwo

Curr Neurol Neurosci Rep (2014) 14:478
DOI 10.1007/s11910-014-0478-0

DEMYELINATING DISORDERS (DN BOURDETTE AND V YADAV, SECTION EDITORS)

Autologous Bone Marrow Transplantation for the Treatment of Multiple Sclerosis

Marta Radaelli • Arianna Merlini • Raffaella Greco •
Francesca Sangalli • Giancarlo Comi • Fabio Ciceri •
Gianvito Martino

Curr Neurol Neurosci Rep. 2014 Sep;14(9):478.

- liczba pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi po AHST - **1440 (EBMT 2012r)**
- liczba pacjentów z agresywnym SM po AHST - **504**
- agresywna postać SM jest najczęstszą chorobą z pośród autoimmunologicznych leczonych metodą AHST
- śmiertelność **1,3%**

Piśmiennictwo

Multiple sclerosis

RESEARCH PAPER

Autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: the Swedish experience

Joachim Burman,^{1,2} Ellen Iacobaeus,³ Anders Svenningsson,⁴ Jan Lycke,⁵ Martin Gunnarsson,^{6,7} Petra Nilsson,⁸ Magnus Vrethem,^{9,10} Sten Fredrikson,¹¹ Claes Martin,¹² Anna Sandstedt,¹³ Bertil Uggla,^{7,14} Stig Lenhoff,¹⁵ Jan-Erik Johansson,¹⁶ Cecilia Isaksson,¹⁷ Hans Hägglund,¹⁸ Kristina Carlson,¹⁸ Jan Fagius^{1,2}

J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014;**85**:1116–1121.

n=48

- 5 letni wskaźnik braku rzutów (RFS): **87%**
- 5 letni wskaźnik braku nowych zmian w MR (MRI-EFS): **85%**
- 5 letni wskaźnik braku pogorszenia w EDSS (PFS): **77%**
- 5 letni wskaźnik braku postępu choroby (DFS): **68%**

Śmiertelność: **0%**

Piśmiennictwo

Autologous non-myeloablative haemopoietic stem cell transplantation in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase I/II study

Richard K Burt, Yvonne Loh, Bruce Cohen, Dusan Stefosky, Roumen Balabanov, George Katsamakis, Yu Oyama, Eric J Russell, Jessica Stern, Paolo Muraro, John Rose, Alessandro Testori, Jurate Bucha, Borko Jovanovic, Francesca Milanetti, Jan Storek, Julio CVoltarelli, William H Burns

Lancet Neurol 2009; 8: 244-53

n=21 (RRMS)

Średnia poprawa w EDSS

Po 6 miesiącach	0,8 pkt
Po roku	0,9 pkt
Po 2 latach	1,5 pkt
Po 3 latach	1,6 pkt

Śmiertelność: **0%**

Disease-free Survival (3 lata): **62%**

(RFS+MRI-EFS+PFS)

U 23% (5 os.) pacjentów wystąpiły rzuty w okresie 11 miesięcy po AHSCT – INF-b, CF, declizumab – **100%** trwała remisja.

HALT-MS Study

JAMA Neurology
Formerly Archives of Neurology

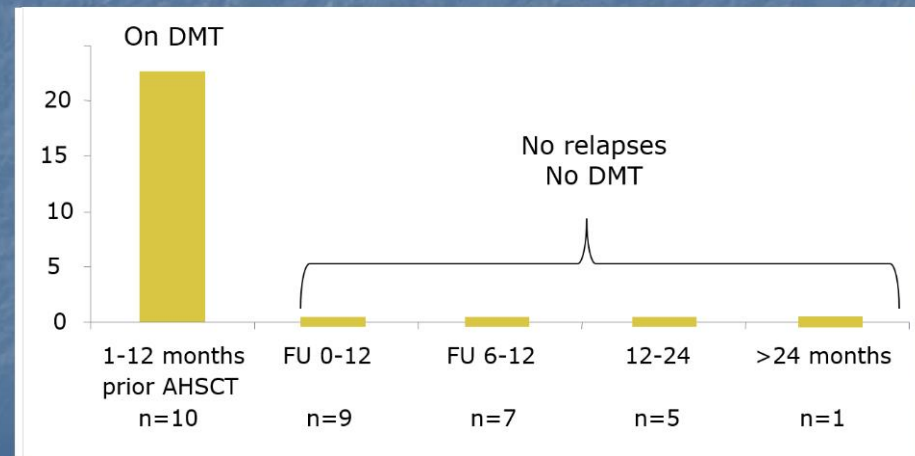
High-Dose Immunosuppressive Therapy and Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (HALT-MS): A 3-Year Interim Report.

Richard A. Nash, MD; George J. Hutton, MD; Michael K. Racke, MD; Uday Popat, MD; Steven M. Devine, MD; Linda M. Griffith, MD, PhD; Paolo A. Muraro, MD, PhD; Harry Openshaw, MD; Peter H. Sayre, MD, PhD; Olaf Stüve, MD, PhD; Douglas L. Arnold, MD; Meagan E. Spychala, DrPH; Kaitlyn C. McConville, MS; Kristina M. Harris, PhD; Deborah Phippard, PhD; George E. Georges, MD; Annette Wundes, MD; George H. Kraft, MD, MS; James D. Bowen, MD

JAMA Neurol. 2015 Feb 1;72(2):159-69

- Liczba uczestników: 24 (RRMS)
- Follow-Up: 3 lata

Relapses



- 3 letni wskaźnik braku rzutów (RFS): 86%

HALT-MS Study

JAMA Neurology
Formerly Archives of Neurology

High-Dose Immunosuppressive Therapy and Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (HALT-MS): A 3-Year Interim Report.

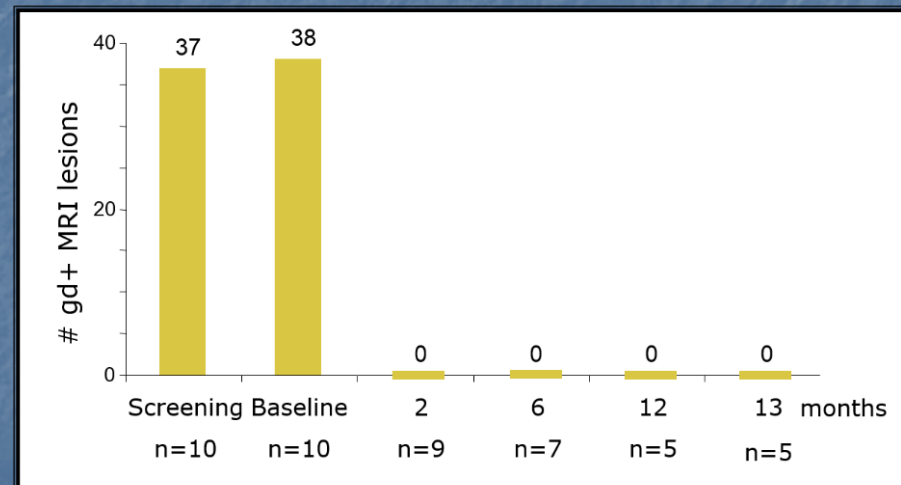
Richard A. Nash, MD; George J. Hutton, MD; Michael K. Racke, MD; Uday Popat, MD; Steven M. Devine, MD; Linda M. Griffith, MD, PhD; Paolo A. Muraro, MD, PhD; Harry Openshaw, MD; Peter H. Sayre, MD, PhD; Olaf Stüve, MD, PhD; Douglas L. Arnold, MD; Meagan E. Szychala, DrPH; Kaitlyn C. McConville, MS; Kristina M. Harris, PhD; Deborah Phippard, PhD; George E. Georges, MD; Annette Wundes, MD; George H. Kraft, MD, MS; James D. Bowen, MD

JAMA Neurol. 2015 Feb 1;72(2):159-69

- 3 letni wskaźnik braku nowych zmian w MR (MRI-EFS): **78%**
- 3 letni wskaźnik braku postępu niesprawności w EDSS: **90%**

- brak ostrych objawów neurologicznych
- Śmiertelność: **0%**

Enhancing MRI Lesions



EUDRACT-Study



Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: A phase II trial.

Mancardi GL, Sormani MP, Gualandi F, Saiz A, Carreras E, Merelli E, Donelli A, Lugaresi A, Di Bartolomeo P, Rottoli MR, Rambaldi A, Amato MP, Massacesi L, Di Gioia M, Vuolo L, Currò D, Roccatagliata L, Filippi M, Aguglia U, Iacopino P, Farge D, Saccardi R; For the ASTIMS Haemato-Neurological Collaborative Group, On behalf of the Autoimmune Disease Working Party (ADWP) of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT); For the ASTIMS Haemato-Neurological Collaborative Group On behalf of the Autoimmune Disease Working Party ADWP of the European Group for Blood and Marrow Transplantation EBMT /

Neurology 2015 Feb 11. [Epub ahead of print]

- 21 pacjentów
- Follow-Up: 4 lata
- Wieloośrodkowe
- Randomizowane
- II fazy

RRMS/SPMS (Follow-up: 4 lata)

AHSCT vs MTX (20mg/mieś przez 6mieś)

- redukcja rocznego wskaźnika rzutów (ARR) po AHSCT: 0,19 vs. po MTX: 0,6
- redukcja nowych zmian w MRI-T2 o 79% większa po AHSCT vs. po MTX
- u 100% pacjentów po AHSCT brak nowych zmian G(+) (4 lata) vs u 56% po MTX ≥ 1 nową zmianą G(+)
- EDSS: bez różnic

Śmiertelność: **0%**

Piśmiennictwo

Ann Hematol (2015) 94:1149–1157
DOI 10.1007/s00277-015-2337-8

ORIGINAL ARTICLE

Long-term outcomes of autologous hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning in multiple sclerosis: physician's and patient's perspectives

Jury L. Shevchenko • Alexey N. Kuznetsov • Tatyana I. Ionova •
Vladimir Y. Melnichenko • Denis A. Fedorenko • Kira A. Kurbatova •
Gary I. Gorodokin • Andrei A. Novik

- liczba uczestników: 99
- 4 letni wskaźnik braku postępu choroby: u 80% pacjentów
- poprawa w EDSS w ciągu 5 lat: u 47% o co najmniej 0,5pkt