

# Manejo de la Enfermedad de Injerto contra Huésped Aguda

Mi Kwon

Responsable del Programa de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos  
Servicio de Hematología, UTMO,  
Hospital General Universitario Gregorio Marañón,  
Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid

Agosto 2018



Hospital General Universitario  
Gregorio Marañón

Comunidad de Madrid



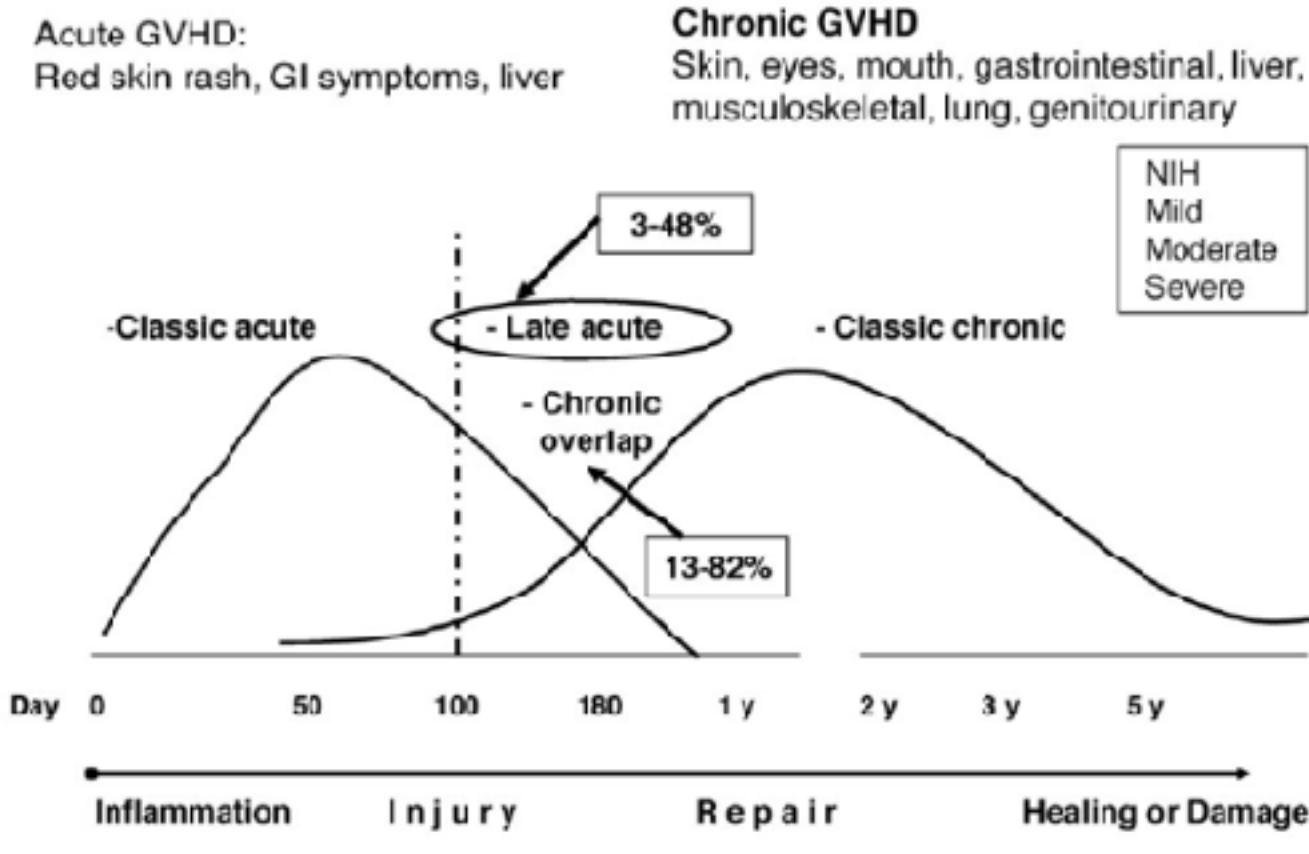
Gregorio Marañón  
Institute for Health Research



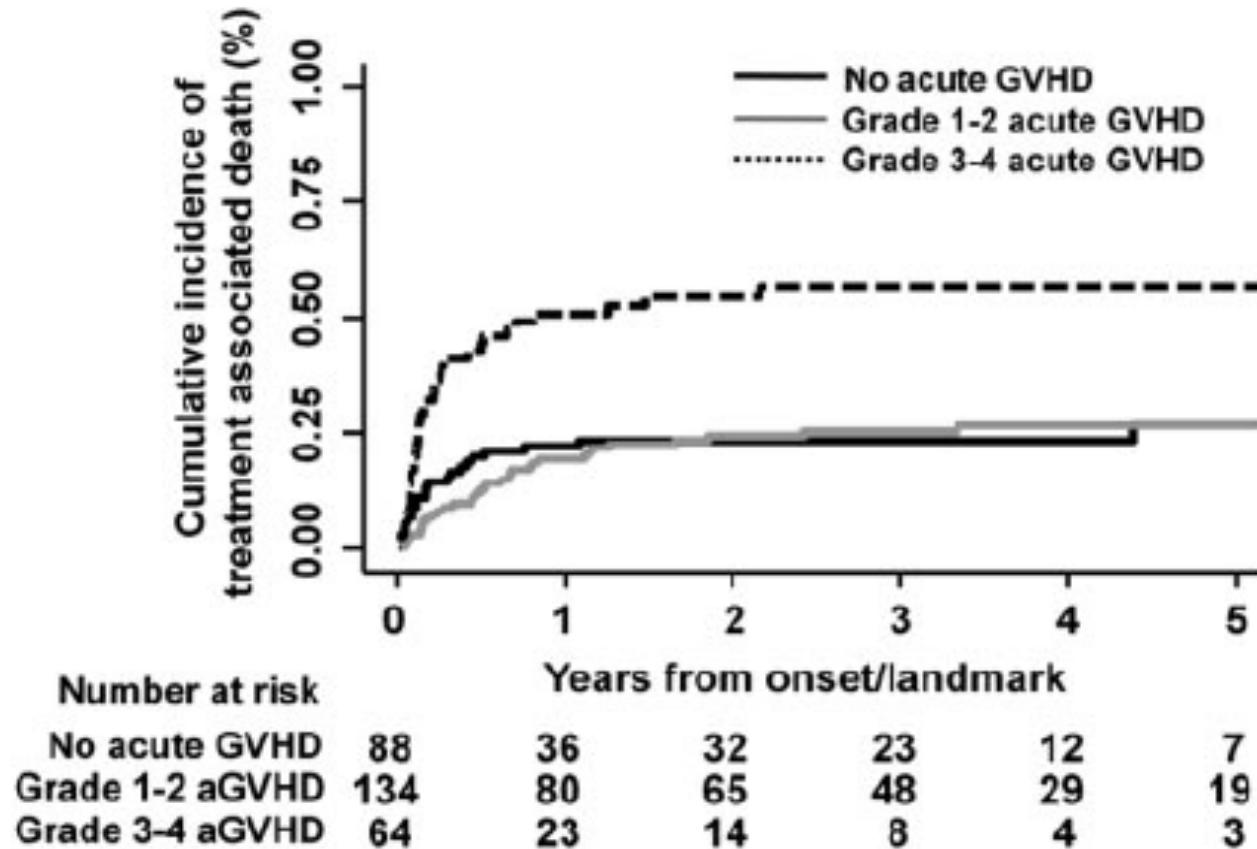
# EICR: clasificación

## Clasificación clásica

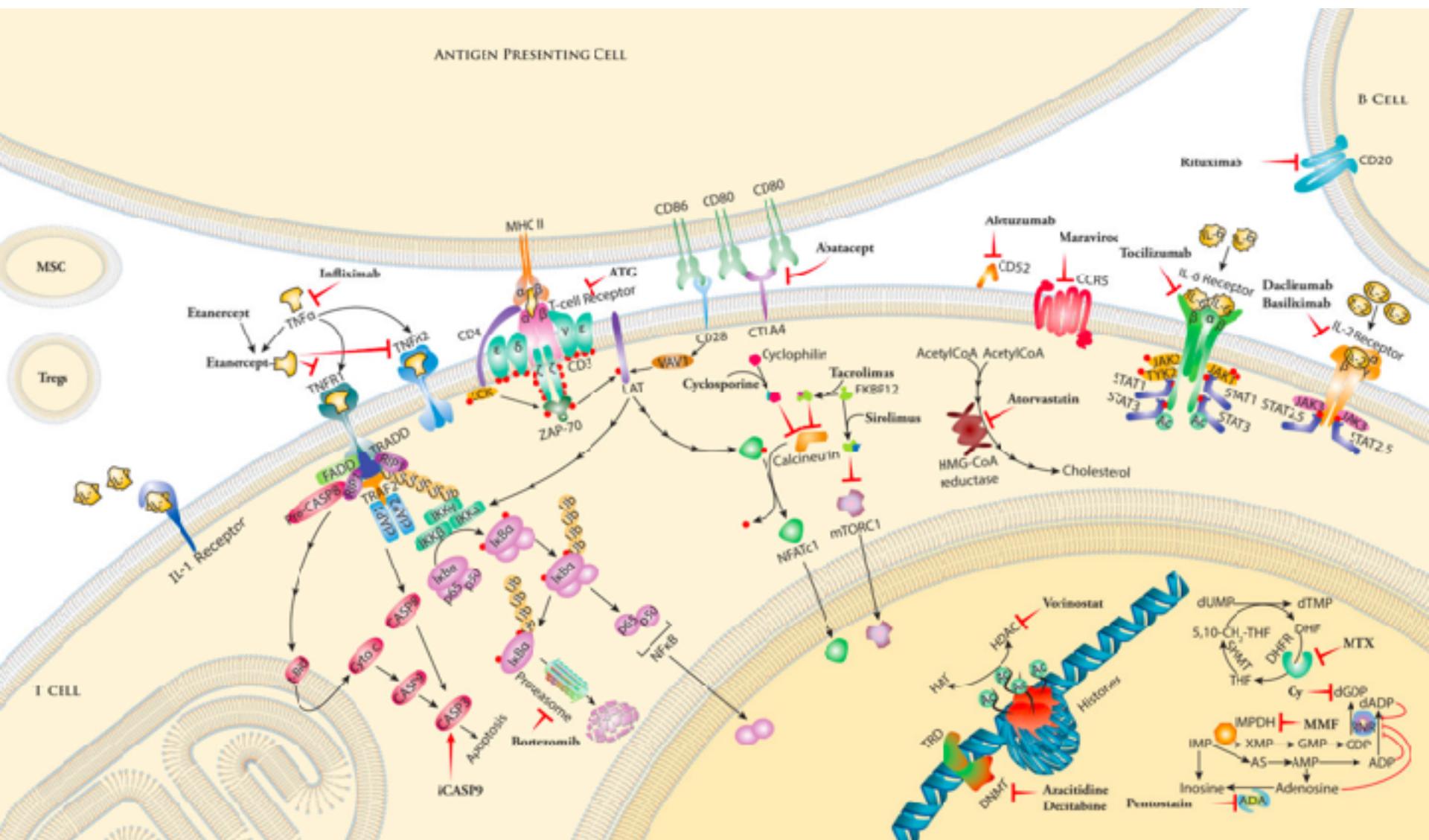
- EICR Aguda antes del día +100
- EICR Crónica después del día +100



# Alta mortalidad asociada a EICH

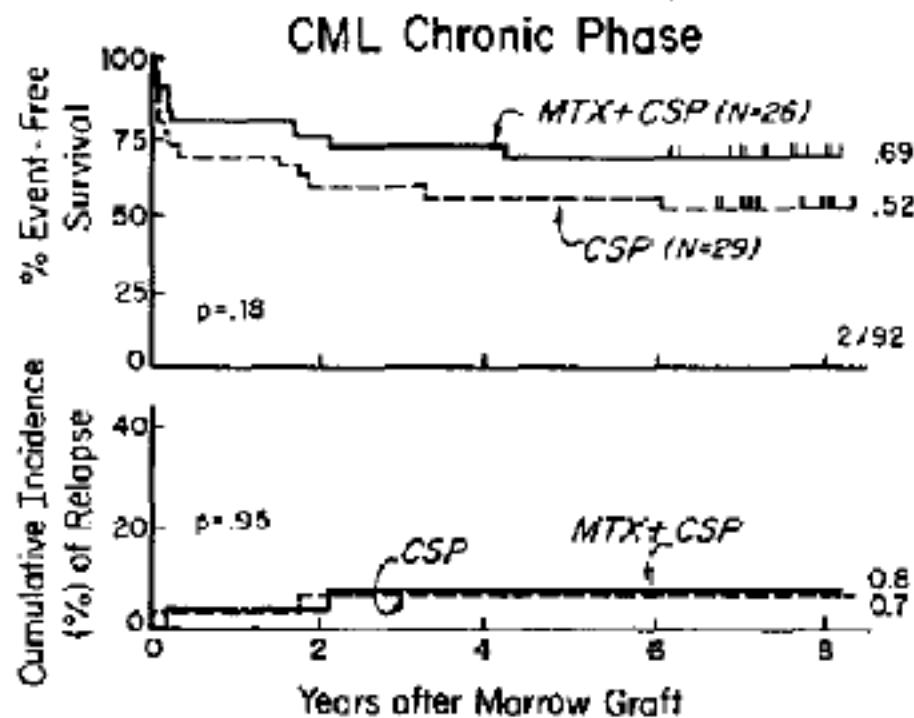


# EICH: profilaxis y tratamiento



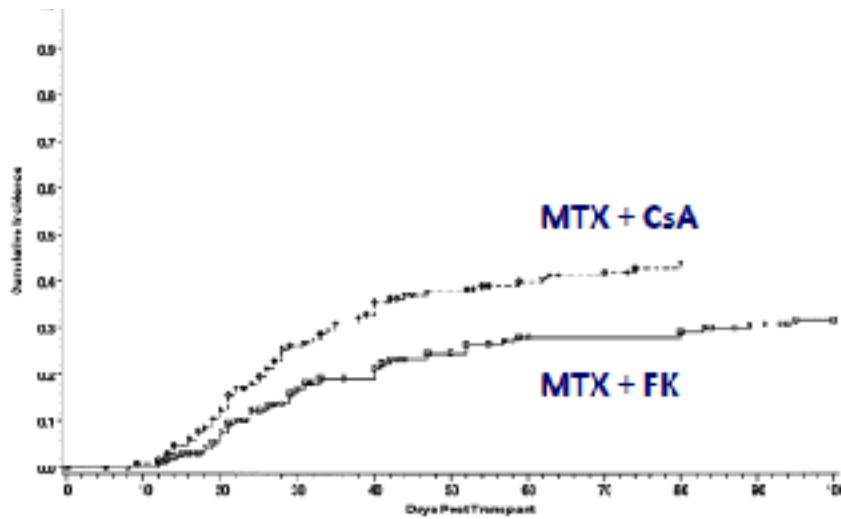
# Profilaxis de EICH: años 80

Protocolo de profilaxis gold standard:  
Ciclosporina A: 3 mg/kg/día desde el día -1  
MTX: 15 mg/m<sup>2</sup> día +1, 10 mg/m<sup>2</sup> día +3, +6 y +11



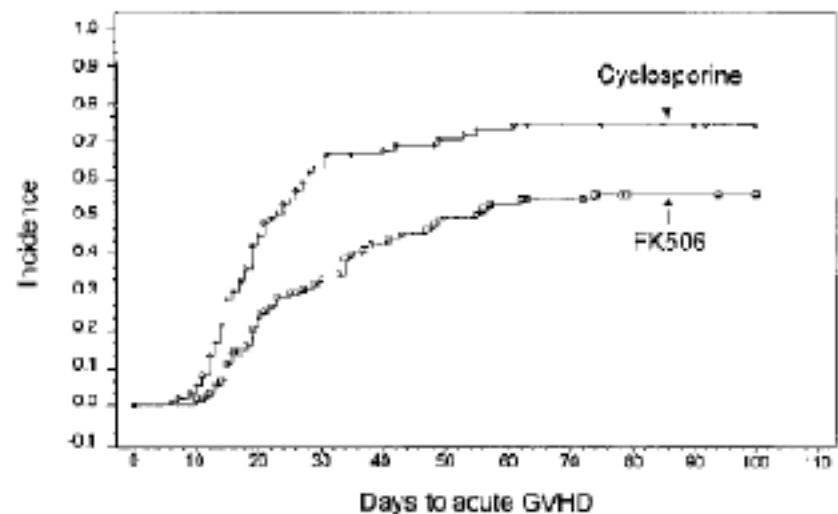
# Profilaxis con Tacrolimus + MTX

EICH aguda grado II-IV  
Hermano HLA-identico



Ratanatharathorn *et al.* Blood 1998

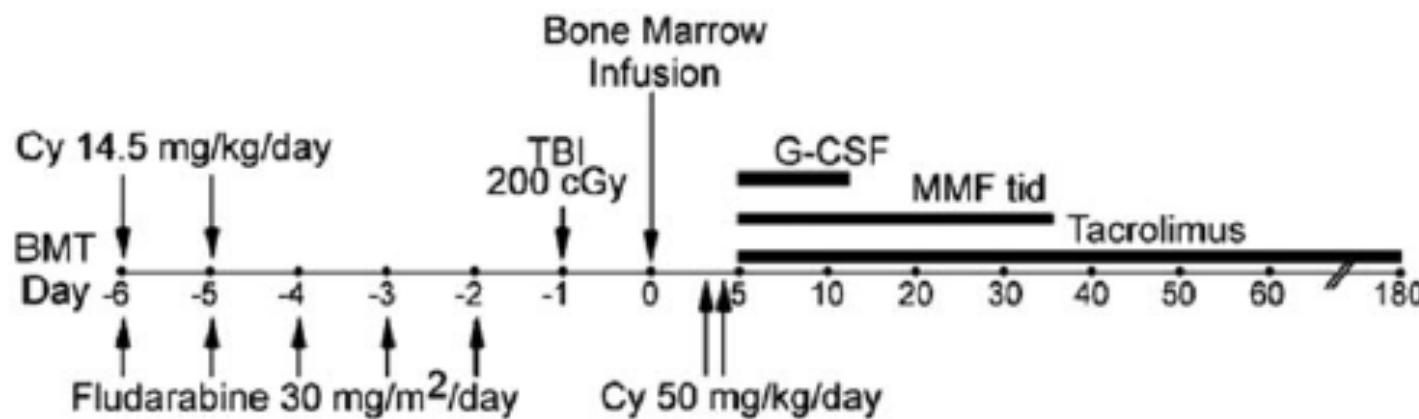
EICH aguda grado II-IV  
Donante no emparentado



Nash *et al.* Blood 2000

# TPH haploidéntico: Ciclofosfamida post-trasplante

**HLA-Haploididentical Bone Marrow Transplantation for Hematologic Malignancies Using Nonmyeloablative Conditioning and High-Dose, Posttransplantation Cyclophosphamide**

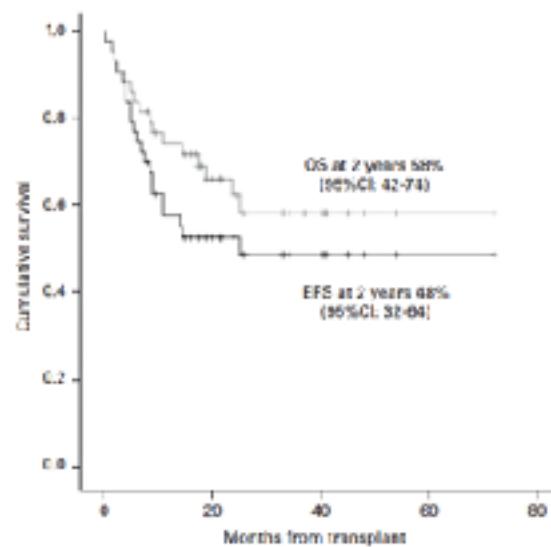
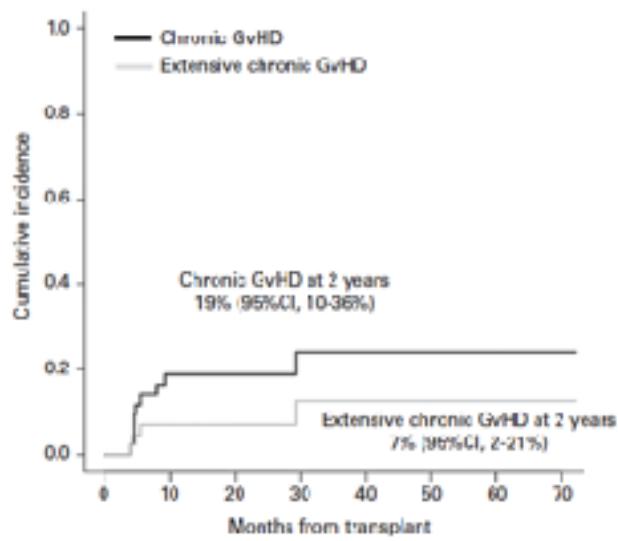
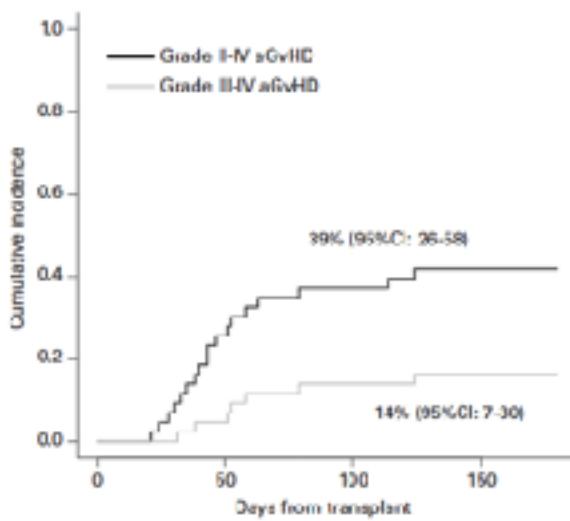


# Experiencia España (GETH)

ORIGINAL ARTICLE

Busulfan-based reduced intensity conditioning regimens for haploidentical transplantation in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: Spanish multicenter experience

Bone Marrow  
Transplantation



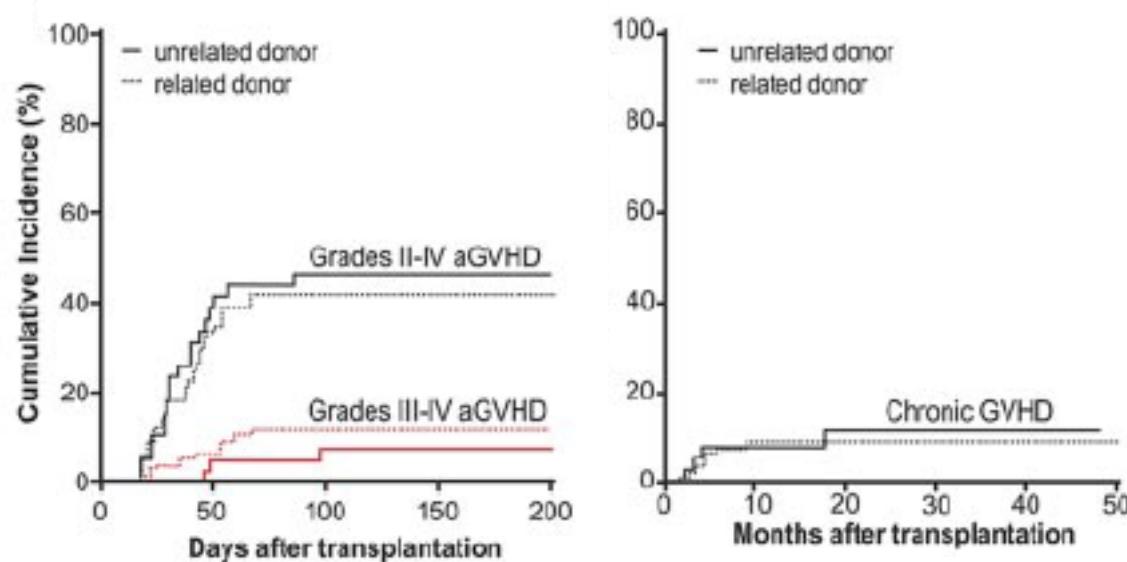
# High-dose cyclophosphamide as single-agent, short-course prophylaxis of graft-versus-host disease

Leo Luznik,<sup>1</sup> Javier Bolaños-Meade,<sup>1</sup> Marianna Zahurak,<sup>2</sup> Allen R. Chen,<sup>3</sup> B. Douglas Smith,<sup>1</sup> Robert Brodsky,<sup>1</sup> Carol Ann Huff,<sup>1</sup> Ivan Borrello,<sup>1</sup> William Matsui,<sup>1</sup> Jonathan D. Powell,<sup>1</sup> Yvette Kasamon,<sup>1</sup> Steven N. Goodman,<sup>2</sup> Allan Heas,<sup>1</sup> Hyam I. Levitsky,<sup>1</sup> Richard F. Ambinder,<sup>1</sup> Richard J. Jones,<sup>1</sup> and Ephraim J. Fuchs<sup>1</sup>



<sup>1</sup>Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center and Department of Oncology and Departments of <sup>2</sup>Biostatistics and <sup>3</sup>Pediatrics, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD

- N=117
- Hno-id 68, DNE 39
- Mieloablutivo BuCY
- Todos MO
- Seguimiento 26 meses



# Ciclofosfamida PT: SP

## Single-Agent High-Dose Cyclophosphamide for Graft-versus-Host Disease Prophylaxis in Human Leukocyte Antigen-Matched Reduced-Intensity Peripheral Blood Stem Cell Transplantation Results in an Unacceptably High Rate of Severe Acute Graft-versus-Host Disease

K.E. Bradstock et al. / Biol Blood Marrow Transplant 21 (2015) 934–953

- Acondicionamiento intensidad reducida
- Donantes HLA-identicos: SP
- Ciclofosfamida 50 mg/kg días +3 y +4

Patient ID	Sex/Age, yr	Diagnosis	Donor	CD34 Dose, $\times 10^6$ per kg	CD3 Dose, $\times 10^6$ per kg	GVHD Onset, d	Organ/ Stage	Outcome
1426	F 56	AML CR1	MUD	6.0	146	NA	NA	Alive
1430	F 67	NHL CR1	MSD	6.0	119	90	S 3 GI 3	Dead
1438	F 67	AML CR1	MUD	5.0	224	34	GI 3 L 4	Dead
1439	M 52	AML REL1	MSD	5.4	238	27	S 2 GI 3 L 4	Alive
1443	M 57	PH + ALL	MUD	4.2	183	21	S 2 L 4	Dead

# Posttransplantation cyclophosphamide for prevention of graft-versus-host disease after HLA-matched mobilized blood cell transplantation

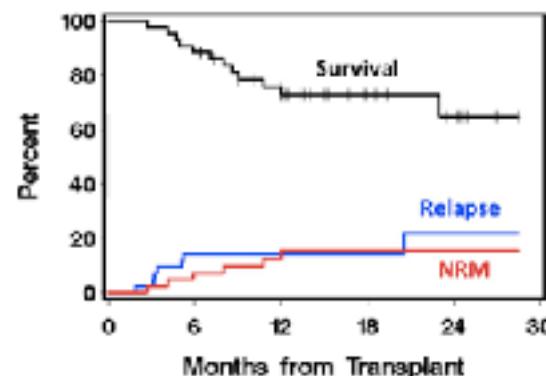
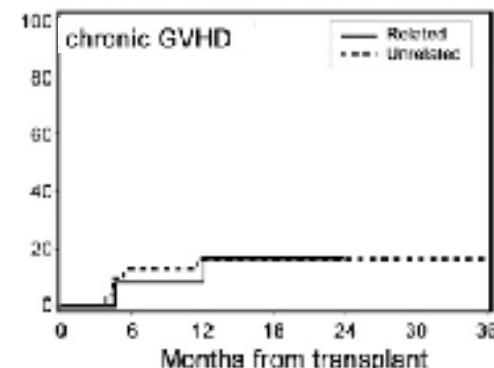
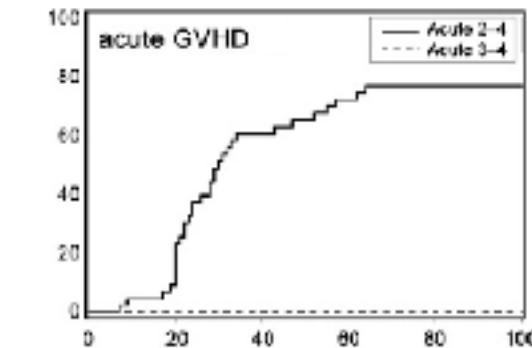
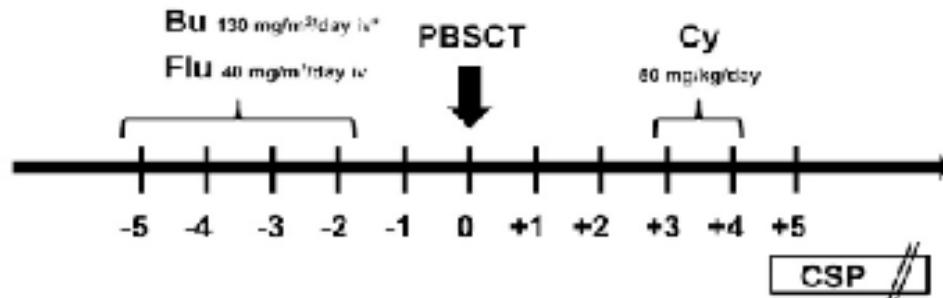


Marco Mielcarek,<sup>1,2</sup> Terry Furlong,<sup>1</sup> Paul V. O'Donnell,<sup>1,2</sup> Barry E. Storer,<sup>1,3</sup> Jeannine S. McCune,<sup>1,4</sup> Rainer Storb,<sup>1,2</sup> Paul A. Carpenter,<sup>1,5</sup> Mary E. D. Flowers,<sup>1,2</sup> Frederick P. Appelbaum,<sup>1,2</sup> and Paul J. Martin<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Division of Clinical Research, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, WA; and <sup>2</sup>Department of Medicine, <sup>3</sup>Department of Biostatistics, <sup>4</sup>School of Pharmacy, and <sup>5</sup>Department of Pediatrics, University of Washington, Seattle, WA

Blood. 2016;127:11

- N=43 (12 relacionados, 31 no relacionados)
- Acondicionamiento mieloablativo
- CY-PT + CsA



# Ciclofosfamida PT en SP: combinación

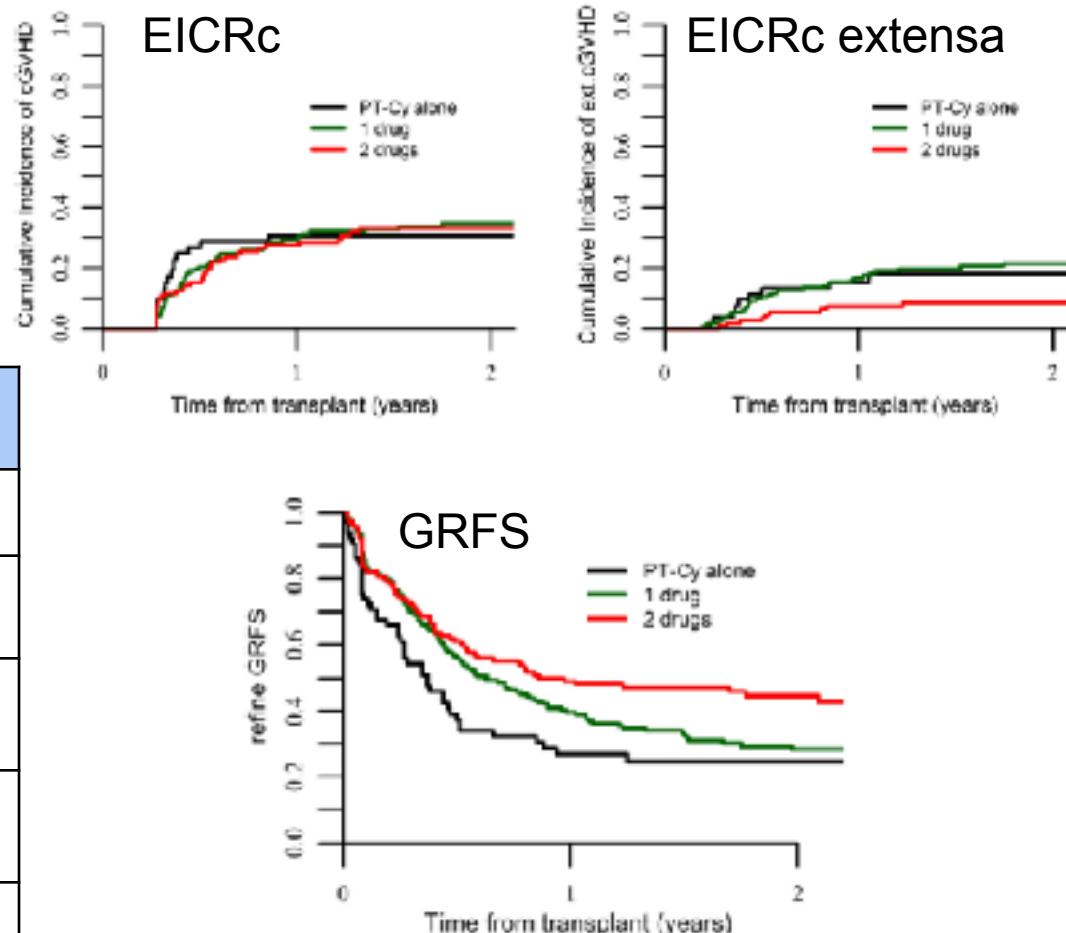
Estudio	N	Acondic.	Donante	Profilaxis EICR	Seguim. (meses)	EICRa II-IV	EICRc	SG 2 años
Solomon et al BBMT 2014	26	AIR	Hno 60% DNE 40%	Sirolimus	20	46%	31%	71%
Greco et al Blood 2016	28	MA	Hno 54% DNE 46%	Sirolimus DNE: +MMF	7,5	23%	13%	64%
Moiseev et al BBMT 2016	86	MA 24% AIR 76%	DNE	Tacrolimus+MMF	12	19%	16%	69%
Carnevale et al BBMT 2017	35	MA	Hno 29% DNE 71%	Tacrolimus+MMF	20	17%	7%	77%
Al-Homsi et al BBMT 2017	28	AIR	Hno 40% DNE 60%	Bortezomib DNE: +ATG	26	36%	27%	51%

# Post-transplant cyclophosphamide for graft-versus-host disease prophylaxis in HLA matched sibling or matched unrelated donor transplant for patients with acute leukemia, on behalf of ALWP-EBMT



- N = 423 pacientes, 2007-2015
- Hermano HLA-id o DNE 10/10
- Mediana seguimiento 21 meses

	CY N=78	CY + 1 IS N=204	CY + 2 IS N=141	P
Edad	37	51	43	<0.001
Hno-id DNE	81% 19%	56% 44%	45% 55%	<0.001
MA AIR	44% 56%	49% 52%	74% 26%	<0.001
MO SP	74% 26%	12% 88%	18% 82%	<0.001
ATG	0%	36%	49%	<0.001



# Antithymocyte globulin-based prophylaxis for GVHD Compared to PT-Cyclophosphamide in MUD

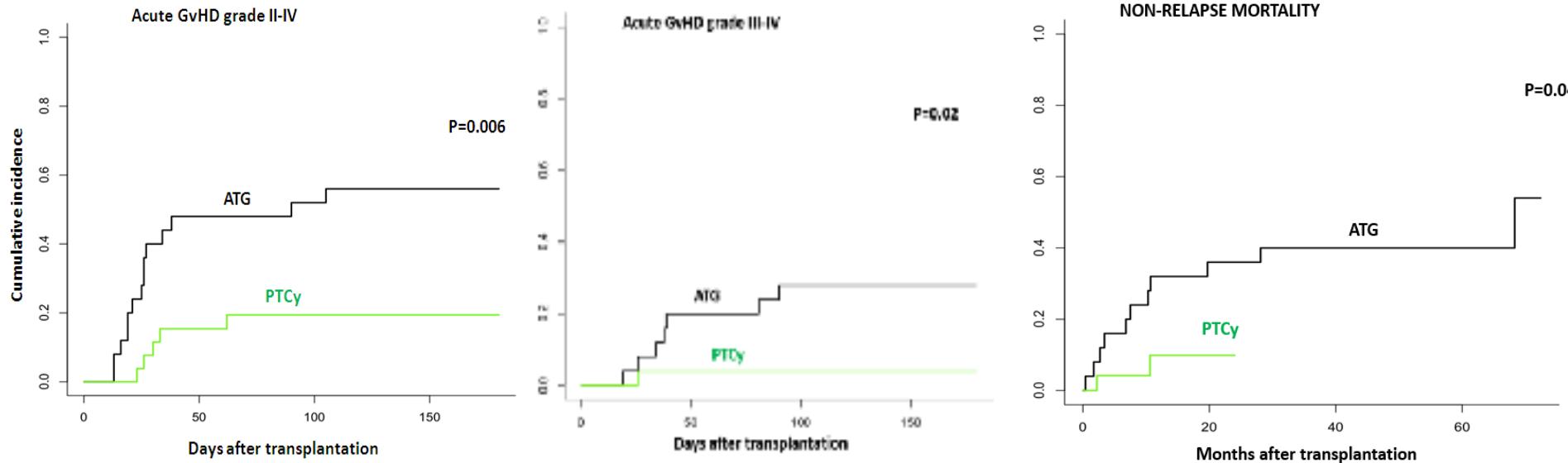
S. Redondo<sup>1</sup>, M. Kwon<sup>1,2</sup>, D. Champ<sup>1</sup>, MJ Pascual Cascón<sup>3</sup>, P. Balsalobre<sup>1,2</sup>, J. Diez<sup>3</sup>, I. Vidales Mancha<sup>3</sup>, D. Serrano<sup>1,2</sup>, Noemí Fernández<sup>1</sup>, J. Anguita<sup>1,2</sup>, I. Buño<sup>1,2</sup>, J. Gayoso<sup>1,2</sup> y JL. Díez-Martín<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. <sup>2</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón. <sup>3</sup>Departamento de Hematología y Hemoterapia del Hospital Regional Universitario de Málaga.

51 TPH DNE HLA-identicos en dos centros españoles:

25 entre 2010-2013: ATG

26 entre 2013-2016: CY-PT



# PTCY vs MTX-CsA as GVHD PROPHYLAXIS in HLA-IDENTICAL SIBLING HSCT

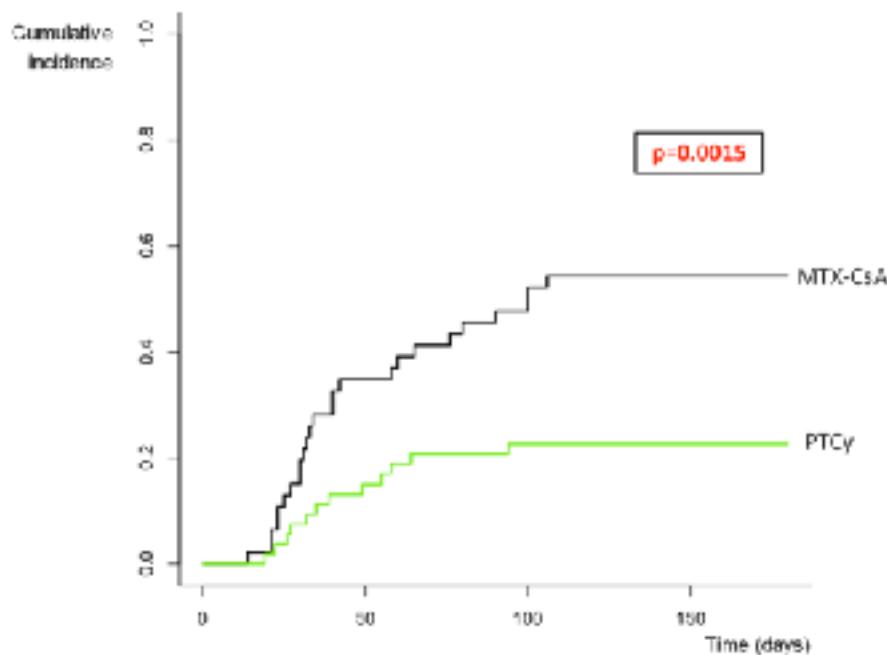
Bailén R.<sup>1,2</sup>, Pascual Cascón M. J.<sup>3</sup>, Balsalobre P.<sup>1,2</sup>, Gallardo-Morillo A.<sup>3</sup>, García-Sola A.<sup>3</sup>, Serrano D.<sup>1</sup>, Anguita J.<sup>1,2</sup>, Buño I.<sup>1,2</sup>, Dorado N.<sup>1,2</sup>, Solán L<sup>1</sup>, Díez-Martín J. L.<sup>1,2,4</sup>, Kwon M.<sup>1,2</sup> on behalf of Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular (GETH)

	CsA-MTX N=54	PT-CY N=57	p
Age, years, median (RIC)	51(41-58)	51(42-58)	0.939
Sex, male (%)	35(65)	37(65)	0.991
Diagnosis, N (%):			
AML and MDS	27(50)	26(46)	
ALL	12(22)	10(18)	0.374
NHL and CLL	10(19)	11(18)	
Others	5(9)	10(18)	
Disease Risk Index, N (%):			
Low	3(5)	3(5)	
Intermediate	37(69)	43(75)	0.442
High/Very High	14(26)	11(20)	
Donor/recipient sex, female/male (%)	15(28)	17(30)	0.813
Stem cell source, N (%):			
Bone marrow	2(4)	8(14)	0.059
Peripheral blood	52(96)	49(86)	
Conditioning regimen, N (%):			
Reduced intensity	19(35)	34(60)	0.01
Myeloablative	35(65)	23(40)	

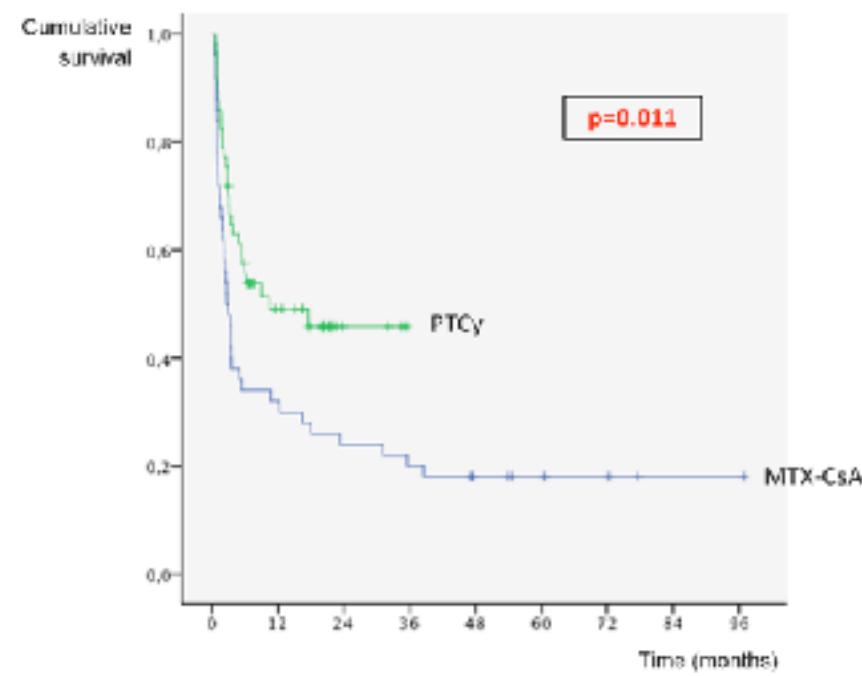
# PTCY vs MTX-CsA as GVHD PROPHYLAXIS in HLA-IDENTICAL SIBLING HSCT

Bailén R.<sup>1,2</sup>, Pascual Cascón M. J.<sup>3</sup>, Balsalobre P.<sup>1,2</sup>, Gallardo-Morillo A.<sup>3</sup>, García-Sola A.<sup>3</sup>, Serrano D.<sup>1</sup>, Anguita J.<sup>1,2</sup>, Buño I.<sup>1,2</sup>, Dorado N.<sup>1,2</sup>, Solán L<sup>1</sup>, Díez-Martín J. L.<sup>1,2,4</sup>, Kwon M.<sup>1,2</sup> on behalf of Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular (GETH)

Acute GVHD II-IV



GRFS



# Tratamiento de 1º Línea

- Respuestas duraderas 30-50%
- La adición de otros agentes no ha demostrado beneficio
- Reducción de esteroides una vez que haya signos de mejoría franca: prednisona 0,2 mg/kg/dia cada 3-5 días, más lento cuando la dosis es de <20 mg/dia
- Refractariedad: progresión a los 3-5 días o no respuesta a los 7 días
- Mortalidad de EICH refractaria: 80%, principalmente debido a complicaciones infecciosas graves

# Tratamiento de 2º Línea

- Ningún agente ha demostrado ser superior en estudios aleatorizados:

MMF	Basiliximab
Sirolimus	Daclizumab
ATG	Pentostatina
Alemtuzumab	Ruxolitinib
Infliximab	Tozilizumab
Etanercept	Inolimomab
Fotoféresis extracorpórea	Células mesenquimales

- La elección debe basarse en:

- Situación clínica del paciente (ej: infección activa)
- Interacciones, minimizar toxicidad
- Experiencia del centro
- Disponibilidad, costos

# FEC: Experiencia España

## Grupo Español de Aféresis

	EICH	
	EICH aguda	EICH crónica
<b>N = 115</b>	N= 66	N= 49
<b>Línea indicación FEC</b>		
2	61.5%	57%
3	31%	38%
>3	0	5.5%
1	7%	
<b>Grado EICR</b>	Grado 2 20 (30%) Grado 3-4 46 (70%)	Moderado 15 (31%) Severo 34 (69%)
<b>Tipo de afectación</b>		
Cutánea	44 (67%)	43 (88%)
Digestiva	37 (56%)	8 (16%)
Hepática	30 (45%)	10 (20%)
Pulmonar		10 (20%)

- Sistema off-line, separadores celulares Cobe Spectra o Spectra Optia (Terumo®), 8-metoxipsoraleno, inactivación en el irradiador Macopharma®
- 1-2 procesos por semana las primeras 4 semanas, posteriormente 1-2 procesos cada 2 semanas y después adaptado a respuesta

# FEC: Experiencia España

## Grupo Español de Aféresis

- Tasa de respuesta global en el EICRa: 68% (56% RC, 12.2% RP)
- Tasa respuesta global en EICRc: 71% (24% RC, 47% RP)
- Respuesta completa por órgano afecto
  - Piel 71% EICRa y 36% EICRc
  - Digestivo 47% EICRa y 50% EICRc
  - Hígado 53% EICRa y 30% EICRc
  - Pulmón 22% EICRc
- Supervivencia global en el grupo de EICRa fue del 48% a 2 años, y en el grupo de EICRc del 83%

# Células Mesenquimales

Hospital Gregorio Marañón

10 pacientes adultos

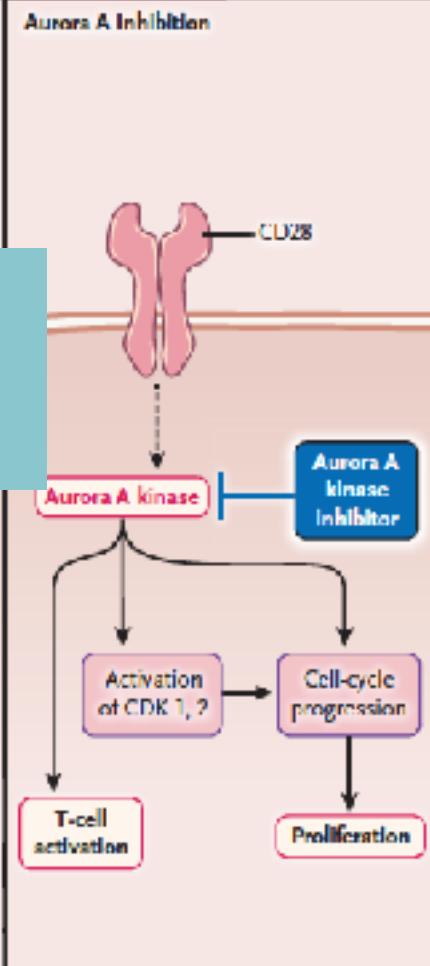
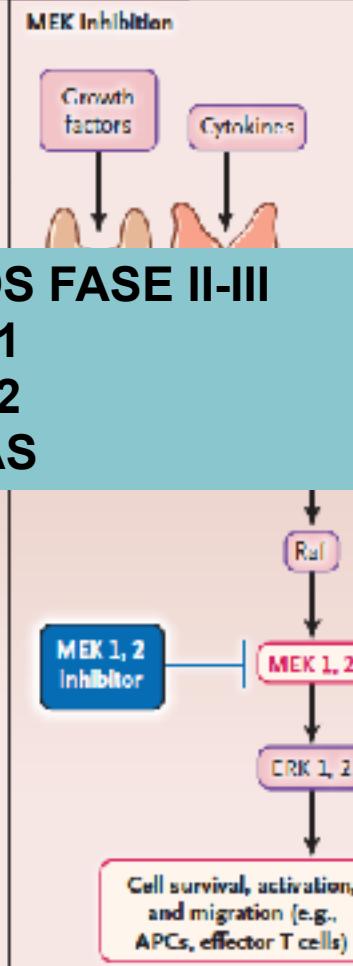
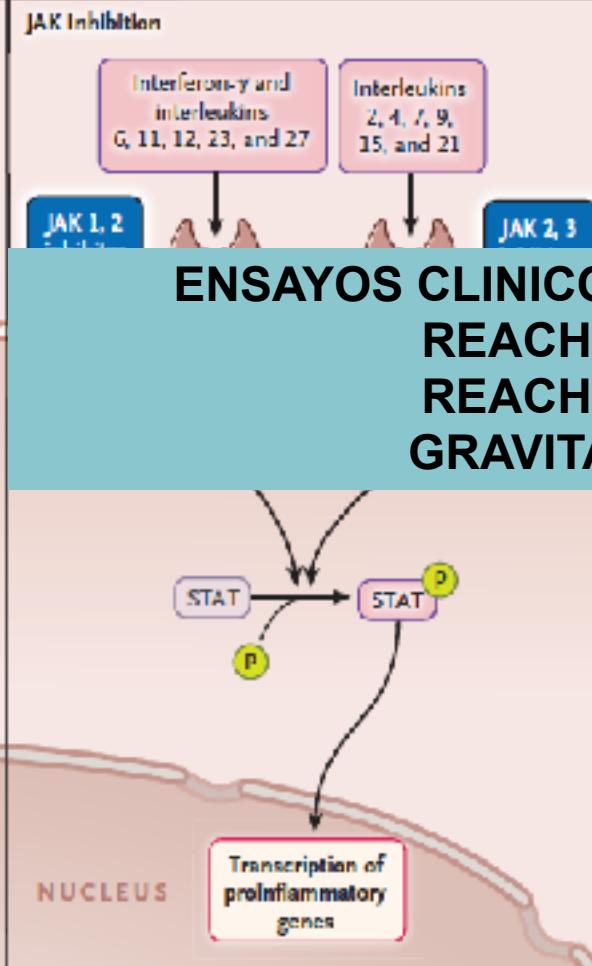
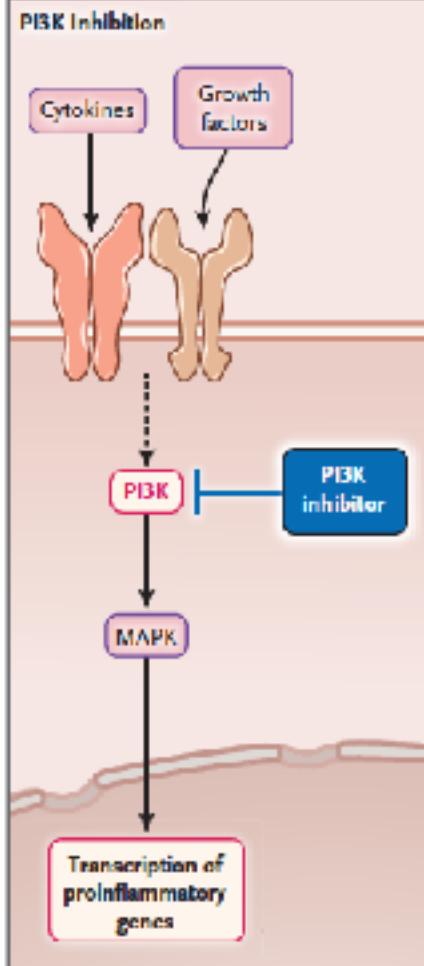
Infusiones semanales:  $1 \times 10^6$ ,  $2 \times 10^6$ ,  $4 \times 10^6/\text{kg}$

Aguda	Digestivo	II	CsA-GC-FEC-MMF
Crónica	Cutánea grave	II	CsA-GC-Tacrolimus-Sirolimus-MMF-RTX- Imatinib-FEC
Aguda	Piel-Digestivo	IV	GC-CsA-Sirolimus
Aguda	Digestivo	IV	GC-CsA-MMF-Sirolimus
Aguda	Piel-Digestivo-Hepático	III	GC-Entocord-CsA
Aguda	Piel-Digestivo-Hepático	IV	GC-Entocord-CsA
Aguda	Piel	III	GC-CsA-MMF-Etanercept-Tacrolimus-Campath
Aguda	Piel-Digestivo-Hepático	IV	GC-CsA-MMF
Aguda	Piel-Digestivo-Hepático	IV	CsA-GC-FEC
Aguda	Digestivo	II	CsA-GC

- RG 6/10 (60%)
- RC 2/10 20%; RP 4/10 (40%)
- No complicaciones infusión
- No cambios en quimerismo
- 4/10 CMV(40%)
- SG 3/10 30%

# Vías de señalización susceptibles de bloqueo

## B New Preclinical Approaches to Immunosuppression

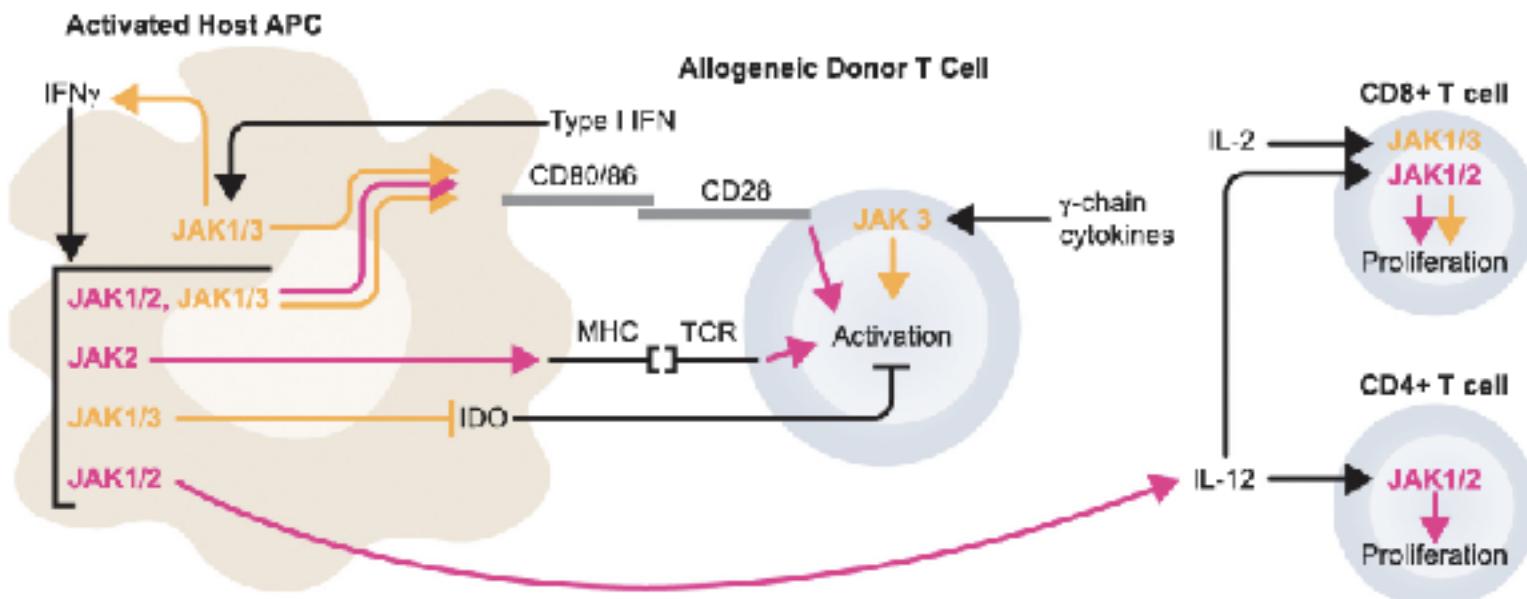


**ENSAYOS CLINICOS FASE II-III**  
**REACH 1**  
**REACH 2**  
**GRAVITAS**

# Actividad JAK-1/2/3 en EICH

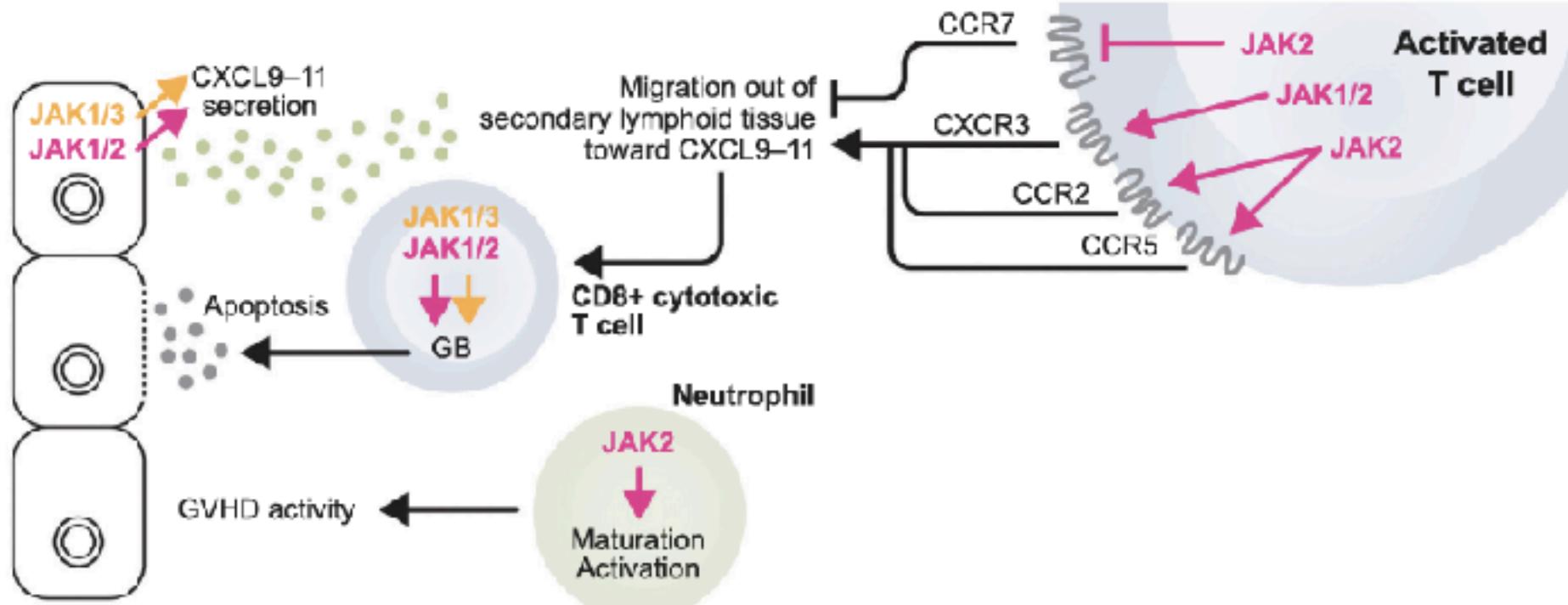
**Fase 1.** Activación de células presentadoras de antígenos, migración de macrófagos hacia nódulos linfáticos

**Fase 2.** Activación y proliferación de Linfocitos T, inhibición de Linfocitos T reguladores



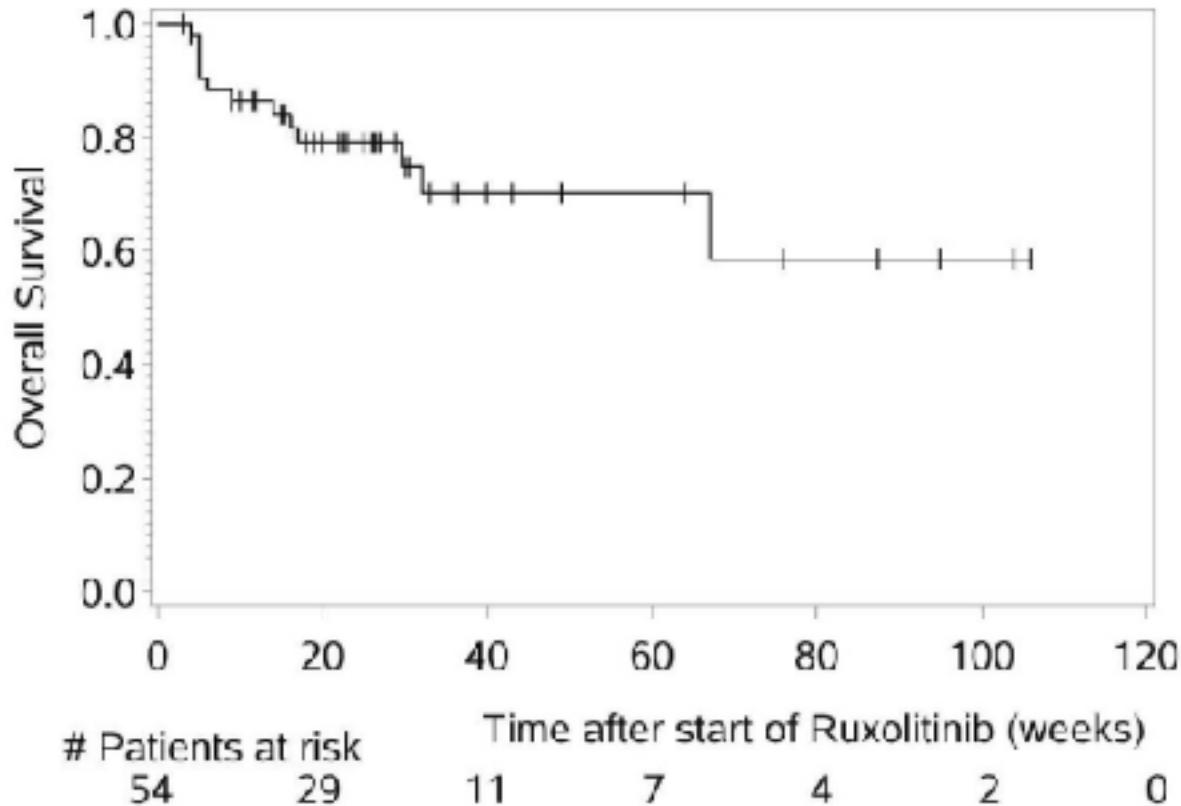
# Actividad JAK-1/2/3 en EICH

## Fase 3. Migración de células inmunes y daño tisular



## Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multi-center survey

- Estudio retrospectivo, multicéntrico
- N=54, Grado III-IV refractarios a esteroides



# Ruxolitinib: experiencia GETH

- Estudio retrospectivo, multicéntrico
- N=94 EICH aguda=22
- Mediana de respuesta en 2 sem
- 72% reducción de esteroides
- Reactivación CMV 54%
- Mediana supervivencia 43% 1 año

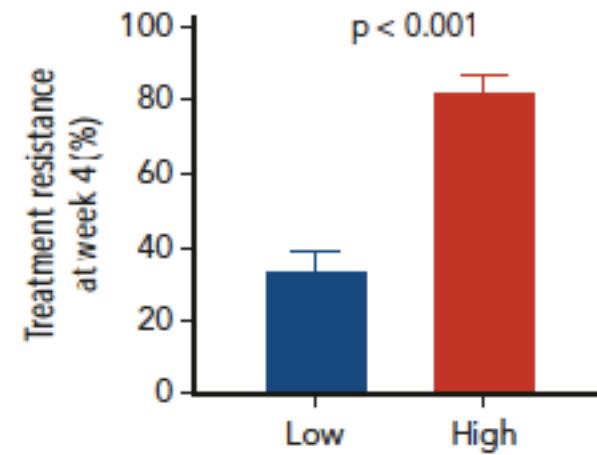
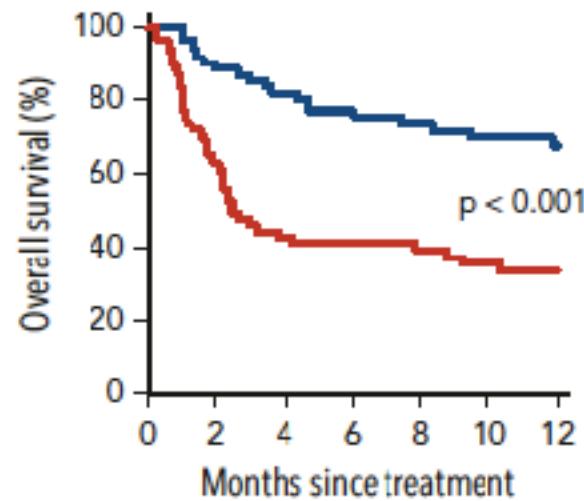
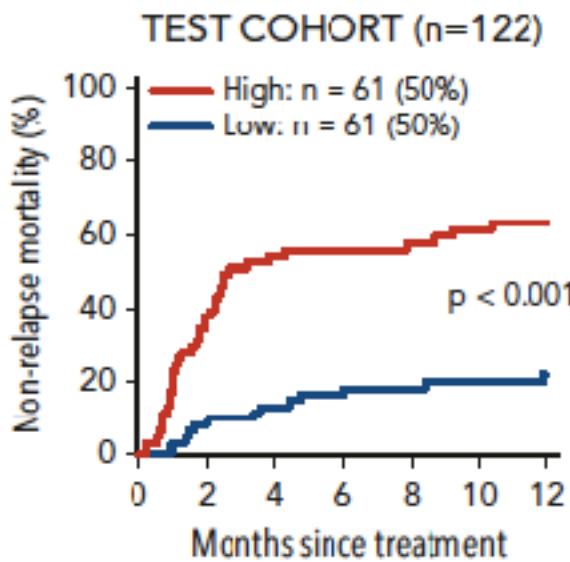
Acute GVHD (n = 22)	N (%)
Grades	
2-4	22 (100)
3-4	19 (86.4)
Organs involved	
Skin	15 (68.2)
Gut	21 (95.5)
Liver	13 (59.1)
Previous lines of therapy	
1	4 (18.2)
2	7 (31.8)
3	5 (22.7)
>3	6 (27.2)

Table 2. Ruxolitinib responses

Acute GVHD (n = 22)	N (%)
Overall response rate (ORR)	15/22 (68.2)
ORR in grades 3-4	13/19 (68.4)
ORR by organ	
Skin	10/15 (66.7)
Gut	14/21 (66.7)
Liver	9/13 (69.2)
ORR ≥ 3 lines of treatment	8/11 (72.7)
And aGVHD grades 3-4	7/10 (70)
And skin involvement	7/9 (77.8)
And gut involvement	8/11 (72.7)
And liver involvement	4/6 (66.7)

# MAGIC biomarkers predict long-term outcomes for steroid-resistant acute GVHD

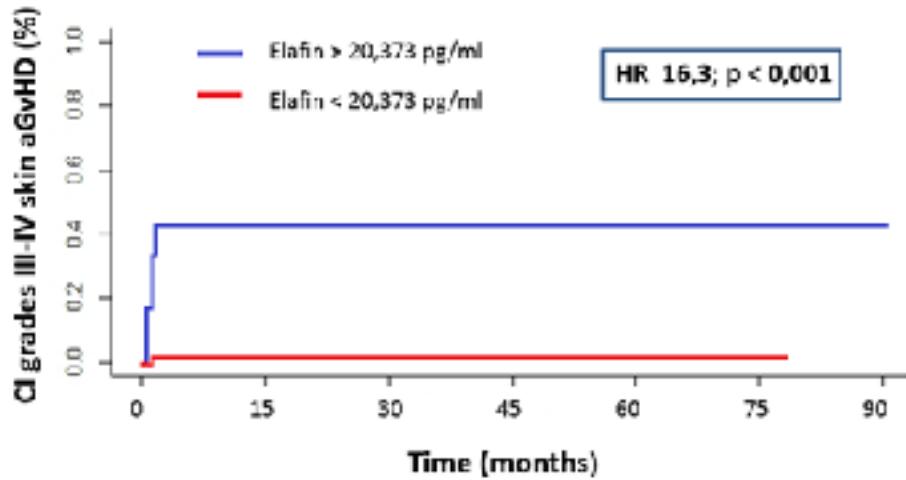
ST2 y REG3a medidos en plasma a los 7 días de iniciado tratamiento



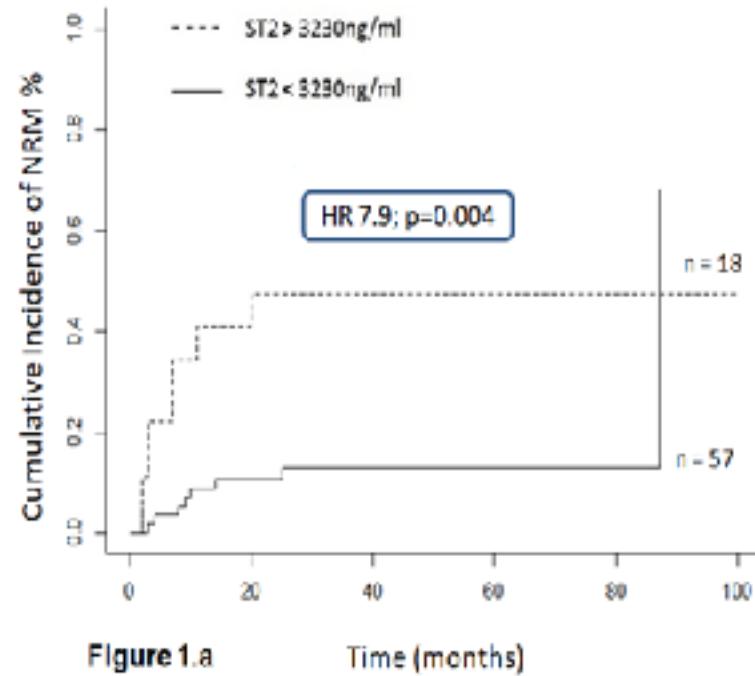
# Biomarcadores plasmáticos

## Experiencia Hospital Gregorio Marañón

**Elafina: EICH cutánea grave**  
87 trasplantes haploidénticos



**ST2: Mortalidad tóxica**  
75 trasplantes haploidénticos

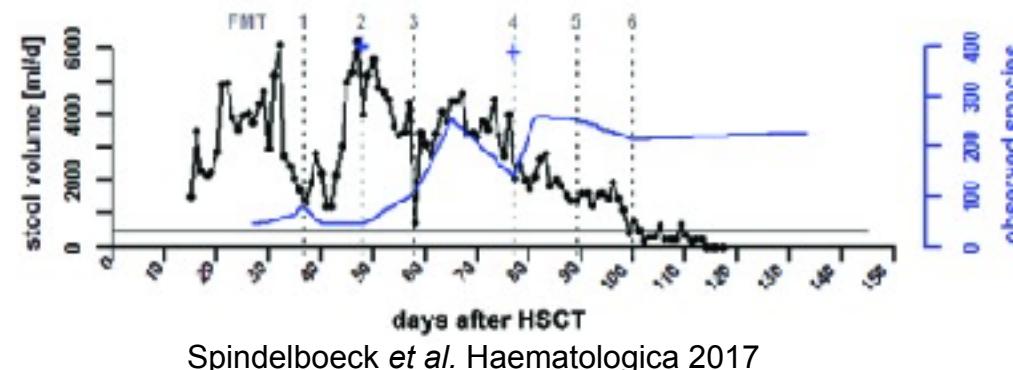
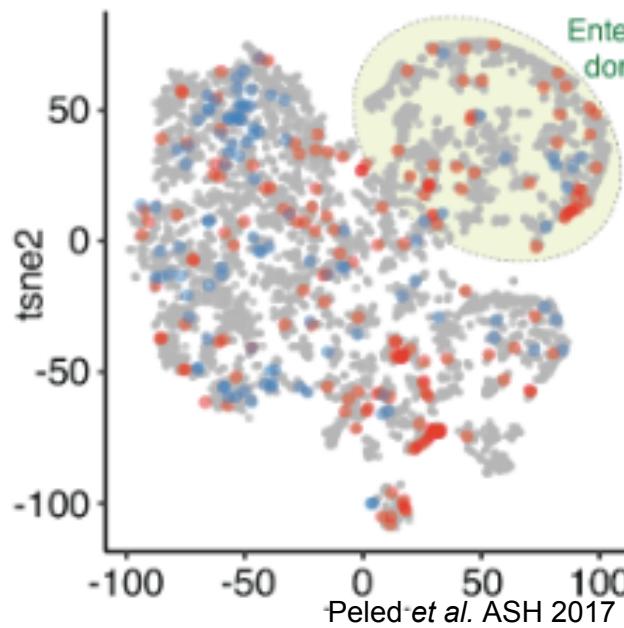




# Oral, Capsulized, Frozen Fecal Microbiota Transplantation for Relapsing *Clostridium difficile* Infection

Ian Youngster, MD, MMSc<sup>1,2,3</sup>; George H. Russell, MD, MSc<sup>2,4</sup>; Christina Pindar, BA<sup>1</sup>; et al.

JAMA. 2014;312(17):1772-1778.



## Fecal microbiota transplantation for patients with steroid-resistant acute graft-versus-host disease of the gut

Kazuhiko Kakinaga,<sup>1,\*</sup> Yuki Fujioka,<sup>2,3,\*</sup> Wataru Suda,<sup>4,5,\*</sup> Yuho Najima,<sup>1</sup> Go Kuwata,<sup>6</sup> Satoshi Sasajima,<sup>7</sup> Iyo Mimura,<sup>8</sup> Hidetoshi Morita,<sup>8</sup> Daisuke Sugiyama,<sup>2</sup> Hiroyoshi Nishikawa,<sup>2</sup> Masahira Hattori,<sup>4,9</sup> Yutaro Hino,<sup>1</sup> Shuntaro Ikegawa,<sup>1</sup> Keita Yamamoto,<sup>1</sup> Takashi Toya,<sup>10</sup> Noriko Doki,<sup>1</sup> Koichi Koizumi,<sup>6</sup> Kenya Honda,<sup>5,7,11</sup> and Kazuteru Ohashi<sup>1</sup>

# Tratamiento de 2º línea: Hospital Gregorio Marañón

1. **Ensayo clínico**
2. **MMF si no lo recibe**
3. **Fotoaféresis extracorpórea**
4. **Etanercept 50mg/semana sc hasta respuesta o 16 dosis**
5. **Células Mesenquimales**
6. **Ruxolitinib**
7. **Trasplante de microbiota fecal?**

# Conclusiones

- Nuevas estrategias de profilaxis de EICH con CY-PT reducen la incidencia de EICH
- El tratamiento tanto de primera como de segunda línea no han cambiado en los últimos años
- Nuevos fármacos inhibidores de vías de señalización ofrecen resultados prometedores
- Son necesarios algoritmos que incluyan biomarcadores para la selección de pacientes de especial alto riesgo para elaborar estrategias precoces y dirigidas adaptadas al riesgo

# Agradecimientos

## Hematología-UTMO

José Luis Díez Martín  
David Serrano  
Pascual Balsalobre  
Laura Solán  
Nieves Dorado

## Genética Hematológica

Ismael Buño  
Carolina Martínez Laperche  
María Chicano  
Diego Carbonell

## Unidad de Genómica

Ismael Buño  
Julia Suárez

## Unidad de Obtención, Procesamiento y Almacenamiento

Javier Anguita  
Ana Pérez Corral  
Cristina Pascual  
Rebeca Bailén



Hospital General Universitario  
Gregorio Marañón

CM Comunidad de Madrid



Instituto de Investigación  
Sanitaria Gregorio Marañón

## Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular

