



Detta är ett svar från SBU:s upplysningstjänst 19 september 2018. SBU:s Upplysningstjänst svarar på avgränsade frågor. Svaret bygger inte på en systematisk litteraturoversikt utförd av SBU. Därför kan resultaten av litteratursökningen vara ofullständiga. Kvaliteten på ingående studier har inte bedömts. Detta svar har tagits fram av SBU:s kansli och har inte granskats av SBU:s nämnd.

Stamcellstransplantation som behandling vid autism i barndomen

Stamcellstransplantationer görs för att behandla vissa former av cancer men behandlingen kan också bota en del andra mer ovanliga sjukdomar. Idag marknadsförs stamcellstransplantation som botemedel, mot sjukdomar som till exempel autism, till höga kostnader av stamcellskliniker. Det finns dock tveksamheter kring effekterna av och riskerna med dessa behandlingar.

Fråga

Finns det vetenskapliga studier på stamcellstransplantation som behandling vid autism i barndomen?

Sammanfattning

Upplysningstjänsten har identifierat en randomiserad, blindad, placebo-kontrollerad överkorsningsstudie samt en icke-randomiserad kontrollerad studie, vilka har studerat effekt och säkerhet vid autolog respektive allogen stamcellstransplantation med navelsträngsblod, som behandling av autism hos barn. Upplysningstjänsten har även identifierat fyra icke-kontrollerade före-efter-studier.

SBU har inte tagit ställning i sakfrågan eftersom vi inte har bedömt de enskilda studiernas kvalitet eller vägt samman resultaten. Här redovisar vi därför endast de enskilda författarnas slutsatser.



Bakgrund

Autismspektrumtillstånd (AST) är en samlande benämning för tillstånd där utvecklingen av socialt samspel och ömsesidig kommunikation är begränsad [1]. Annat som kännetecknar dess tillstånd är repetitiva och stereotypa beteendemönster och begränsade intressen [1]. Ofta förekommer också avvikelser i hur sinnesintryck upplevs och bearbetas. AST innefattar autistiskt syndrom (ibland benämnt enbart autism eller autism i barndomen), Aspergers syndrom och atypisk autism [1].

Stamceller är omogna celler som finns i benmärg, blod och navelsträng och som har förmågan att differentiera till flera olika celltyper. Vid en stamcellstransplantation får patienten nya stamceller överförda till kroppen. Stamcellerna som överförs kan vara patientens egna (autologa) eller celler från en donator (allogen transplantation). Stamcellstransplantationer görs för att behandla vissa former av cancer men behandlingen kan också bota en del andra mer ovanliga sjukdomar [2].

Runt om i världen finns det kliniker som erbjuder stamcellstransplantation mot olika sjukdomar till höga kostnader [3]. Att föräldrar och patienter åker utomlands för denna typ av behandling, där lagstiftning och medicinsk kontroll inte är lika väl reglerad, kallas för stamcellsturism [3]. Det finns tveksamheter om effekterna av och riskerna med dessa behandlingar.

Avgränsningar

Vi har gjort sökningar (se avsnittet Litteratursökning) i databaserna PubMed, Cochrane Library och Embase. Vi har även sökt efter rapporter från andra svenska myndigheter och regionala och internationella HTA-organisationer. För att vi skulle inkludera en artikel i svaret krävdes att artikeln peer-review-granskats och publicerats på engelska, svenska, danska eller norska. Vi har exkluderat fallrapporter och fallserier.

Resultat från sökningen

Upplysningstjänstens litteratursökning genererade totalt 160 träffar. En person läste alla artikelsammanfattningar. Av dessa bedömdes åtta artiklar möjligen vara relevanta. En person läste dessa åtta artiklar i fulltext och därefter inkluderades sex artiklar i svaret. De artiklar som inte ingår i svaret exkluderade vi på grund av att de inte var relevanta för frågeställningen. Observera att vi inte bedömde kvaliteten på de inkluderade studierna. Det är därför möjligt att flera av studierna kan ha lägre kvalitet än vad SBU skulle inkludera i sina ordinarie utvärderingar.



Identifierade studier

Upplysningstjänsten har identifierat en randomiserad, blindad, placebo-kontrollerad överkorsningsstudie [4], samt en icke-randomiserad kontrollerad studie [5] som studerat effekten av och säkerheten vid autolog, respektive allogen, stamcellstransplantation med navelsträngsblod, som behandling vid autism hos barn. Upplysningstjänsten har även identifierat fyra icke-kontrollerade före-efter-studier [6-9]. De kontrollerade studierna sammanfattas både i text och i tabell 1 nedan. I studierna utvärderas symptomen vid autism med olika skattningsskalor och test som rör språk, socialt beteende och inläring. I dessa studier finns det, baserat på angivna uppgifter om finansiering och bindningar, risk för intressekonfliktbias.

I den randomiserade, blindade placebo-kontrollerade överkorsningsstudien av Chez och medförfattare från år 2018 såg man inga biverkningar av stamcellstransplantation som krävde behandling [4] (Tabell 1). I studien sågs ingen överföringseffekt (att effekten från den första behandlingen kvarstår vid den andra behandlingen) för de två primära utfallsmåtten (expressive one word picture vocabulary test och receptive one word picture vocabulary test). Dock såg man överföringseffekter för flera av de sekundära utfallsmåtten för patienterna som fick stamcellstransplantation först, vilket man korrigerade för. Författarna skriver att det inte fanns några statistiskt signifikanta skillnader mellan poängen i de primära eller sekundära utfallsmåtten efter stamcellstransplantation, jämfört med placebo.

Lu och medförfattare publicerade år 2013 en icke-randomiserad kontrollerad studie [5]. Fem patienter fick tillfälligt låggradig feber men annars observerade författarna inga allergiska immunologiska reaktioner eller andra allvarliga biverkningar, varken vid injektionstillfället eller under uppföljningstiden, hos de två grupper som fick stamcellstransplantation. Inga förändringar sågs heller vid biokemisk analys av blodprover efter stamcellstransplantation jämfört med innan. Författarna rapporterade statistiskt signifikanta skillnader i poäng enligt CARS (The Childhood Autism Rating Scale), ABC (Aberrant Behaviour Checklist) samt CGI (Clinical Global Impression) i de två behandlingsgrupperna, jämfört med kontrollgruppen, vid 24 veckors uppföljningstid. Författarna själva framhåller några brister i studien, såsom att patienterna inte randomiserades mellan behandlings- eller kontrollgrupp, att ingen stratifiering av obalanser i baslinjevariabler gjordes, att ingen långtidsutvärdering gjordes samt att patienter och bedömningspersonal inte var blindade (ovetandes om grupptillhörighet), vilket skulle kunna medföra en snedvridning av resultaten. De skriver också att den exakta verkningsmekanismen varken var känd eller klargjordes i denna studie.



Tabell 1. Kontrollerade studier.

Population	Intervention och kontroll	Utfallsmått
<p>Chez och medförfattare 2018 (USA) [4]</p>		
<p>29 barn med autismspektrumstörning (ålder 2–7 år)</p>	<p>Deltagarna randomiserades till att först få autolog intravenös injektion av navelsträngsblod (medelvärde TNC $16,16 \times 10^6$/kg) eller placebo (saltlösning).</p> <p>Utvärderades vid baslinjen, 12 veckor och 24 veckor. Efter det fick patienterna den andra behandlingen och utvärderades återigen efter samma antal veckor.</p>	<p>Biverkningar</p> <p>Effekt</p> <p>Primära utfallsmått: EOWPVT-4, ROWPVT-4</p> <p>Sekundära utfallsmått: SBFR, SBKN, VABS, CGI</p>
<p>Författarens slutsatser:</p> <p>”Infusion of AUCB for children with ASD is safe but efficacy has yet to be determined. Tightly controlled trials are necessary to further progress the study of AUCB for autism.”</p>		
<p>Lv och medförfattare 2013 (Kina) [5]</p>		
<p>37 barn med autism (3–12 år)</p>	<p>23 deltagare från Shandong Traffic Hospital delades in i två grupper:</p> <p>CBMNC (2×10^6/kg) + rehabiliteringsterapi (14 deltagare)</p> <p>CBMNC (2×10^6/kg) + USCMS + (1×10^6/kg) + rehabiliteringsterapigrupp (9 deltagare)</p> <p>Transplantationerna (allogena) bestod av fyra intravenösa och/eller intratekala injektioner en gång i veckan</p> <p>14 deltagare från Shandong Mental Health Center anvisades till kontrollgruppen (rehabiliteringsterapi)</p> <p>Utvärderades vid baslinjen samt vid 4, 8, 16 och 24 veckor</p>	<p>Biverkningar</p> <p>Effekt</p> <p>Primära utfallsmått: CARS, CGI</p> <p>Sekundärt utfallsmått: ABC</p>



Population	Intervention och kontroll	Utfallsmått
Författarens slutsatser: "In summary, CBMNC and UCMSC transplantation may improve some behavioral symptoms and function observed in children with autism. This study presents for the first time a safety and efficacy analysis of using allogeneic CBMNCs and UCMSCs to treat behaviors in addition to conventional behavioral therapy in autism. With the safety profile of stem cell transplantation and the efficacy documented in this proof-of-concept study, large-scale randomized controlled double-blind studies are warranted to better define this novel therapeutic intervention on the long-term safety and efficacy in treating autism."		

TNC = "total nucleated cell", EOWPVT-4 = "expressive one word picture vocabulary test, 4th edition"; ROWPVT-4 = "receptive one word picture vocabulary test, 4th edition"; SBFR = "Stanford Binet Fluid Reasoning subscales"; SBKN = "Stanford Binet Knowledge subscales"; VABS = "Vineland Adaptive Behavior Scales"; CGI = "Clinical Global Impression subscales"; AUCB = "autologous umbilical cord blood"; ASD = "autism spectrum disorder"; CBMNC = "cord blood mononuclear cells"; UCMSC = "umbilical cord-derived mesenchymal stem cells"; CARS = "The Childhood Autism Rating Scale"; ABC = "Aberrant Behaviour Checklist"

Projektgrupp

Detta svar är sammanställt av Miriam Entesarian Matsson på SBU. Det har granskats av MaiBritt Giacobini, leg. läkare, medicine doktor, specialist i barn- och ungdomspsykiatri, specialist i klinisk genetik, Institutionen för molekylär medicin och kirurgi (MMK), Karolinska Institutet och PRIMA Barn och Vuxenpsykiatri.



Litteratursökning

PubMed via NLM 2018-04-18		
Stem cell transplantation as treatment for children with autism		
	Search terms	Items found
Population:		
1.	"Autism Spectrum Disorder"[Mesh] OR autism[Title/Abstract] OR "autism spectrum disorder"[Title/Abstract]	40 071
Intervention:		
2.	"Stem Cell Transplantation"[Mesh] OR "cell transplantation"[Title/Abstract] OR "cell transplantations"[Title/Abstract] OR "cell therapy"[Title/Abstract] OR "cell therapies"[Title/Abstract] OR "stem cell treatment"[Title/Abstract] OR "stem cell treatments"[Title/Abstract] OR "stem cell intervention"[Title/Abstract] OR "stem cell interventions"[Title/Abstract] OR "stem cell infusion"[Title/Abstract] OR "stem cell infusions"[Title/Abstract] OR "cord blood infusion"[Title/Abstract] OR "cord blood infusions"[Title/Abstract] OR "umbilical cord infusion"[Title/Abstract] OR "umbilical cord infusions"[Title/Abstract]	100 598
Final	1 AND 2	42

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

Cochrane Library via Wiley 2018-04-18		
Stem cell transplantation as treatment for children with autism		
	Search terms	Items found
Population:		
1.	MeSH descriptor: [Autism Spectrum Disorder] explode all trees	406
2.	autism or "autism spectrum disorder":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 690
3.	1 OR 2	1 734
Intervention:		
4.	MeSH descriptor: [Stem Cell Transplantation] explode all trees	2 112



Cohrane Library via Wiley 2018-04-18		
Stem cell transplantation as treatment for children with autism		
5.	"cell transplantation" or "cell transplantations" or "cell therapy" or "cell therapies" or "stem cell treatment" or "stem cell treatments" or "stem cell intervention" or "stem cell interventions" or "stem cell infusion" or "stem cell infusions" or "cord blood infusion" or "cord blood infusions" or "umbilical cord infusion" or "umbilical cord infusions":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6 367
6.	4 OR 5	6 367
Combined sets		
7.	3 AND 6	3
Final	7	CENTRAL/3

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts

[AU] = Author

[MAJR] = MeSH Major Topic

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

[TI] = Title

[TIAB] = Title or abstract

[TW] = Text Word

* = Truncation

“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments



Embase via embase.com 2018-04-12		
Stem cell transplantation as treatment for children with autism		
	Search terms	Items found
Population:		
1.	'autism'/exp OR autism:ti,ab or 'autism spectrum disorder':ti,ab AND [embase]/lim	56 025
Intervention:		
2.	'stem cell transplantation'/exp OR 'cell transplantation':ti,ab OR 'cell transplantations':ti,ab OR 'cell therapy':ti,ab OR 'cell therapies':ti,ab OR 'stem cell treatment':ti,ab OR 'stem cell treatments':ti,ab OR 'stem cell intervention':ti,ab OR 'stem cell interventions':ti,ab OR 'stem cell infusion':ti,ab OR 'stem cell infusions':ti,ab OR 'cord blood infusion':ti,ab OR 'cord blood infusions':ti,ab OR 'umbilical cord infusion':ti,ab OR 'umbilical cord infusions':ti,ab AND [embase]/lim	151 658
Final	1 AND 2	146

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary

/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy

/mj = Major Topic

:ab = Abstract

:au = Author

:ti = Article Title

:ti,ab = Title or abstract

* = Truncation

' ' = Citation Marks; searches for an exact phrase



Referenser

1. SBU. Autismspektrumtillstånd – diagnostik och insatser, vårdens organisation och patientens delaktighet. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2013. SBU-rapport nr 215. ISBN 978-91-85413-54-6.
2. Stamcellstransplantation, 1177 Vårdguiden [citerad 2018-06-07].
<https://www.1177.se/Jonkopings-land/Tema/Cancer/Under-och-efter-behandling/Behandlingar/Stamcellstransplantation/>.
3. Jawad S, Al-Yassin A, Herridge D, Lai WKL, Rozario N, Hendy J. Safeguarding patients against stem cell tourism. *British Journal of General Practice* 2012;62:269-270.
4. Chez M, Lepage C, Parise C, Dang-Chu A, Hankins A, Carroll M. Safety and Observations from a Placebo-Controlled, Crossover Study to Assess Use of Autologous Umbilical Cord Blood Stem Cells to Improve Symptoms in Children with Autism. *Stem Cells Translational Medicine* 2018;7:333-341.
5. Lv YT, Zhang Y, Liu M, Qiuwaxi JN, Ashwood P, Cho SC, et al. Transplantation of human cord blood mononuclear cells and umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in autism. *J Transl Med* 2013;11:196.
6. Bansal H, Verma P, Agrawal A, Leon J, Sundell IB, Koka PS. A Short Study Report on Bone Marrow Aspirate Concentrate Cell Therapy in Ten South Asian Indian Patients with Autism. *J Stem Cells* 2016;11:25-36.
7. Bradstreet JJ, Sych N, Antonucci N, Klunnik M, Ivankova O, Matyashchuk I, et al. Efficacy of fetal stem cell transplantation in autism spectrum disorders: an open-labeled pilot study. *Cell Transplant* 2014;23 Suppl 1:S105-12.
8. Dawson G, Sun JM, Davlantis KS, Murias M, Franz L, Troy J, et al. 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. *Stem Cells Transl Med* 2017;6:1332-1339.
9. Sharma A, Gokulchandran N, Sane H, Nagrajan A, Paranjape A, Kulkarni P, et al. Autologous bone marrow mononuclear cell therapy for autism: an open label proof of concept study. *Stem Cells Int* 2013;2013:623875.