

Autologe stamceltransplantaties bij reumatologische ziekten

Auteurs J.M. van Laar en R.M.Y. Barge

Trefwoorden immuunablatieve therapie, stamceltransplantatie, reumatologische ziekten.

(Ned Tijdschr Hematol 2005;2(1):33-35)

Inleiding

Vershillende ontwikkelingen hebben aan de basis gestaan van de toepassing van immuunablatieve therapie en stamceltransplantatie (SCT) als behandeling voor (reumatische) systemische auto-immuunziekten. Zo heeft het besef dat reumatische ziekten niet alleen gepaard gaan met morbiditeit maar ook met een verhoogde kans op vroegtijdig overlijden ertoe geleid intensieve behandeling te accepteren indien deze kan leiden tot een langdurige respons. Aan deze voorwaarde werd voldaan met de observatie van langdurige remissies van reumatoïde artritis na allogene beenmergtransplantatie wegens een goudbehandelingsgeïnduceerde aplastische anemie.¹

Het 'proof of principle' dat curatie van auto-immuunziekten bewerkstelligd kan worden door immuunablatieve therapie en SCT werd vervolgens geleverd in dierexperimentele studies.² Gecombineerde chemoradiotherapie bleek het meest effectief in het vernietigen van autoreactieve T-lymfocyten. De premisse dat myeloablatie gevolgd door allogene beenmergtransplantatie effectiever zou zijn dan autologe beenmergtransplantatie bleek echter niet in alle diermodellen te kunnen worden aangetoond.

Huidige stand van zaken

De bovenstaande gegevens vormden de basis voor toepassing van SCT als behandelmodaliteit voor patiënten met een ernstige auto-immuunziekte. In 1996 werd een consensusbijeenkomst onder auspiciën van de 'European Group for Blood and Marrow Transplantation' (EBMT) en de 'European League against Rheumatism' (EULAR) georganiseerd om te komen tot uniforme patiëntselectiecriteria en richtlijnen voor transplantatieprotocollen.³

De toxiciteit en kans op afstotingsreacties en transplantatiegerelateerde mortaliteit (TRM) van klassieke (myeloablatieve) conditioning en allogene SCT

werden vooralsnog onaanvaardbaar geacht voor toepassing bij reumatische ziekten. Dit is de reden waarom vrijwel alle transplantaties tot dusver auto-loog zijn geweest.

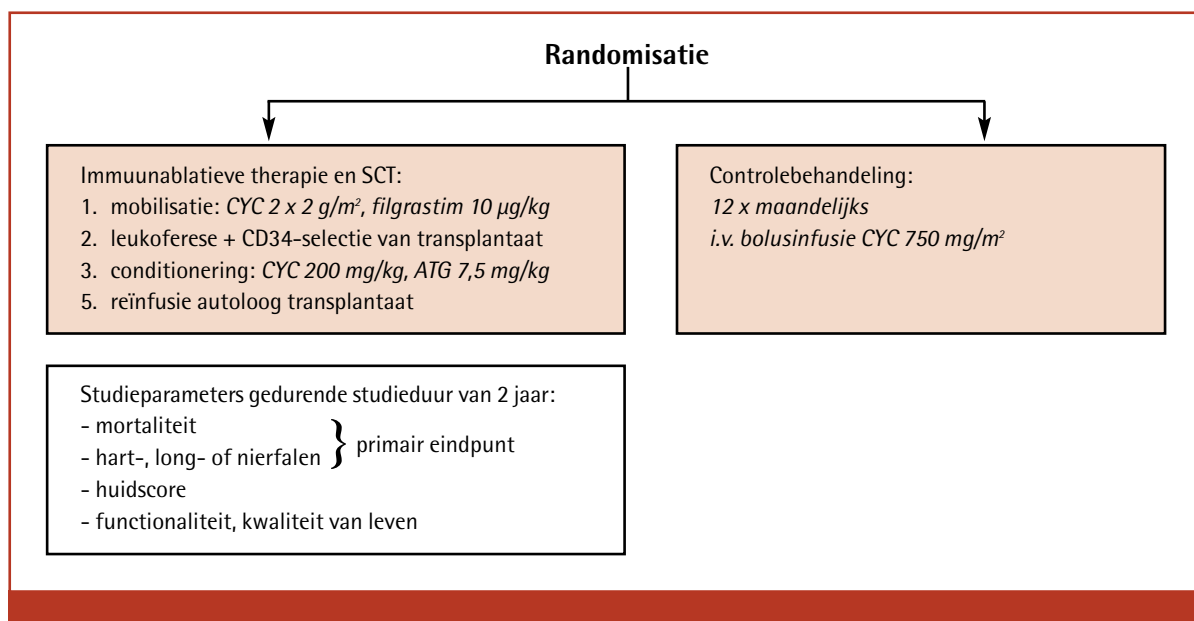
Sinds de oprichting van de EBMT/EULAR-'Working Party Autoimmune Diseases' in 1996 zijn meer dan 200 transplantaties uitgevoerd bij patiënten met ernstige reumatologische auto-immuunziekten vooral sclerodermie, reumatoïde artritis (RA), juveniele idiopathische artritis, en systemische lupus erythematosus.⁴

Voor mobilisatie van stamcellen werd veelal gebruik gemaakt van cyclofosfamide en granulocytenkoloniestimulerende factor (G-CSF). Mobilisatie met alleen G-CSF was geassocieerd met exacerbaties van de onderliggende reumatische aandoening.⁵ Vrijwel alle conditioneringsschema's bevatten hoog gedoseerde cyclofosfamide, al dan niet met antithymocytenglobuline (ATG). Om de kans op reïfusie van autoreactieve lymfocyten te verminderen, werd het stamceltransplantaat in diverse studies gezuiverd, bijvoorbeeld door selectie van CD34-cellen.

Hoewel door verschillen in behandelprotocollen en patiëntselectiecriteria de resultaten van de diverse pilotstudies niet zondermeer onderling vergelijkbaar zijn, kunnen toch enkele voorzichtige conclusies worden getrokken. De ervaringen in Nederland zijn wat dit betreft illustratief.

In een open RA-studie in het LUMC, UMCU, UMCN werd bij 9 van de 12 patiënten met therapie-refractaire RA een langdurige vermindering van ziekteactiviteit gezien, zonder dat dit overschaduwde werd door ernstige complicaties of onverwachte toxiciteit.⁶ De behandeling bleek echter niet curatief te zijn zoals ook bleek uit een recente retrospectieve analyse van 76 geregistreerde RA-patiënten uit de EBMT/EULAR-database.⁷ De plaats van SCT in RA is verder kleiner geworden dankzij de introductie van nieuwe, effectieve therapieën (bijvoorbeeld 'biologicals').

Voor sclerodermie is de situatie anders. Sclerodermie is een zeldzame, heterogene, maar ernstige reumatologische aandoening die gepaard gaat met verstrak-



Figuur 1. Overzicht van de behandelingstrajecten van de ASTIS-studie. ASTIS-studie='Autologous Stemcell Transplantation International Scleroderma'-studie, SCT=stamceltransplantatie, CYC=cyclofosfamide, ATG=antithymocytenglobuline (konijn).

king van de huid, longfibrose, en kans op hart- en nierbetrokkenheid waarvoor geen bewezen effectieve behandeling bestaat. Dit betreft doorgaans de diffuse variant waarbij de huid proximaal van ellebogen en knieën, inclusief romp, is aangedaan.

Onlangs werden de effecten van immuunablatieve therapie en autologe SCT bij 57 sclerodermiepatiënten retrospectief geëvalueerd.⁸ Een belangrijke studieparameter was verandering van de strakheid van de huid zoals gemeten met een gevalideerde, klinische huidscore die prognostische betekenis heeft. Bij tweederde van de 57 getransplanteerde sclerodermiepatiënten (onder wie 10 uit LUMC en UMCN) verbeterde de huidscore meer dan 25% ten opzichte van de uitgangswaarde. De achteruitgang van longfunctie werd bij de meeste patiënten geremd bij een follow-up tot 6 jaar. De TRM was 8,7% en de geprojecteerde 5-jaars overleving 72%. Deze getallen moeten uiteraard worden gezien in het licht van de bij deze ziekte bekende 10-jaars overleving van 30-60%, afhankelijk van de ernst van de aandoening.

ASTIS-studie

Gestimuleerd door de bemoedigende resultaten die uit verschillende pilotstudies naar voren kwamen, werd in 2001 het initiatief genomen om de SCT-behandeling verder te ontwikkelen in de vorm van gerandomiseerde studies. De 'Autologous Stemcell Transplantation International Scleroderma' (ASTIS)-studie (www.astis-trial.com) is de eerste prospectieve,

gerandomiseerde, internationale multicenterstudie naar het effect van SCT-behandeling versus conventionele chemotherapie bij patiënten met gecompliceerde sclerodermie.⁹

Studieopzet en doelstellingen

De ASTIS-studie richt zich op de bestudering van effectiviteit en veiligheid van SCT-behandeling versus maandelijks intraveneuze pulsetherapie van cyclofosfamide. Het primaire eindpunt is 'event-free survival', gedefinieerd als overleving in afwezigheid van irreversibel orgaanfalen. Uitgaande van de oorspronkelijke powerberekening dienen 160 patiënten te worden geïncludeerd om een verschil in 'event-free survival' aan te tonen. Kwaliteit van leven, functionaliteit, huidscore en orgaanfunctieparameters vormen belangrijke secundaire eindpunten. De inclusie wordt in principe tot 2008 voortgezet.

In- en exclusiecriteria

De studie is primair bedoeld voor patiënten met de diffuse variant van sclerodermie, een ziekteduur van maximaal 4 jaar met orgaanbetrokkenheid en die zonder behandeling een slechte prognose hebben. In principe komen alle patiënten met diffuse sclerodermie in aanmerking voor screening.

Behandelingstrajecten

De behandelingstrajecten van de ASTIS-studie zijn weergegeven in *Figuur 1*. Het transplantatieprotocol

omvat een mobilisatiestap met 2 opeenvolgende bolusinfusies cyclofosfamide (2 g/m²) en filgrastim (10 µg/kg) gevolgd door leukoferese en CD34-selectie van het transplantaat om >5x10⁶/kg CD34-cellen en een T-celdepletie van 4-5 log te verkrijgen. Conditionering vindt plaats binnen 6 weken na leukoferese en bestaat uit i.v. cyclofosfamide (4 x 50 mg/kg, dag -5 t/m dag -2), konijnen ATG (3 x 2,5 mg/kg, dag -3, -2, -1). Hierna vindt reïfusie plaats van het autologe perifeer bloedtransplantaat (dag 0). De controlearm bestaat uit 12 x maandelijks i.v. pulsetherapie van cyclofosfamide (750 mg/kg). Inmiddels zijn 41 patiënten in 16 Europese centra gerandomiseerd waaronder het LUMC en UMCN. In de vervolgfase van de studie zullen ook het VUmc en AZG participeren. Tot dusver is er geen onverwachte toxiciteit noch TRM in de studie opgetreden.

Conclusie

SCT is een krachtige maar kostbare en riskante behandeling voor geselecteerde patiënten met een reumatische aandoening. Een dergelijke behandeling kan gerechtvaardigd zijn wanneer er nog therapeutische winst valt te behalen. Deze winst is meetbaar als langdurige en significant vermindering van ziekteactiviteit, verbetering van functionele capaciteit, kwaliteit van leven, en resulteert in een betere overleving. De positieve resultaten behaald bij sclerodermie suggereren dat immuunablatieve therapie en SCT voor deze doelgroep wellicht een realistische behandeloptie is en misschien beter is dan conventionele chemotherapie. De ASTIS-studie kan hierover belangrijke informatie opleveren. Voor het welslagen van deze studie is actieve betrokkenheid, samenwerking en inzet van de betrokken beroepsgroepen een voorwaarde.

Referenties

1. Snowden JA, Kearney P, Kearney A, Cooley HM, Grigg A, Jacobs P, et al. Long-term outcome of autoimmune disease following allogeneic bone marrow transplantation. *Arthritis Rheum* 1998;41:453-9.
2. Van Bekkum DW. Stem cell transplantation for autoimmune disorders. Preclinical experiments. *Best Pract Res Clin Haematol* 2004;17:201-22.
3. Tyndall A, Gratwohl A. Blood and marrow stem cell transplants in auto-immune disease: a consensus report written on behalf of the European League against Rheumatism (EULAR) and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 1997;19:643-5.
4. Van Laar JM, Tyndall A. Intense immunosuppression and stem cell transplantation for patients with severe rheumatic autoimmune disease. *Cancer Control* 2003;10:57-65.

5. Burt RK, Fassas A, Snowden JA, Van Laar JM, Kozak T, Wulffraat NM, et al. Collection of hematopoietic stem cells from patients with autoimmune diseases. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:1-12.
6. Verburg RJ, Kruize AA, Van den Hoogen FHJ, Fibbe WE, Petersen EJ, Preijers F, et al. High-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with rheumatoid arthritis. Results of an open study to assess feasibility, safety, and efficacy. *Arthritis Rheum* 2001;44:754-60.
7. Snowden JA, Passweg J, Moore JJ, Milliken S, Cannel P, Van Laar JM, et al. Autologous haemopoietic stem cell transplantation in severe rheumatoid arthritis: a report from the EBMT and ABMTR. *J Rheumatol* 2004;31:482-8.
8. Farge D, Passweg J, Van Laar JM, Marjanovic Z, Besenthal C, Finke J, et al. Autologous stem cell transplantation in the treatment of systemic sclerosis: an extended report from the EBMT/EULAR Registry. *Ann Rheum Dis* 2004;63:974-81.
9. Van Laar JM, McSweeney PA. High-dose immunosuppressive therapy and autologous progenitor cell transplantation for systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Haematol* 2004;17:233-45.

Ontvangen 17 november 2004, geaccepteerd 14 december 2004.

Correspondentieadres

Dr. J.M. van Laar, internist/reumatoloog

Leids Universitair Medisch Centrum
Afdeling Reumatologie
Postbus 9600
2300 RC Leiden
Tel.: 071 526 35 98
E-mail: j.m.van_laar@lumc.nl

Mw. dr. R.M.Y. Barge, internist-hematoloog

Leids Universitair Medisch Centrum
Afdeling Hematologie

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: voor de ASTIS-studie is financiële ondersteuning verkregen van Amgen B.V.