

Autologe beenmergtransplantatie bij MS: een potentieel curatieve therapie?

T R E F W O O R D E N

MULTIPELE SCLEROSE; AUTO-IMMUUNZIEKTE; EXPERIMENTELE AUTO-IMMUUN ENCEPHALITIS; STAMCELLEN; BEENMERG-TRANSPLANTATIE.

door J.P.A. Samijn, M.R. Schipperus, P.A. van Doorn, J.W.B. Moll, R.Q. Hintzen en F.G.A. van der Meché.

Samenvatting

Sinds enkele jaren wordt beenmergtransplantatie of perifere stamceltransplantatie toegepast als experimentele behandeling van immuungemedieerde aandoeningen zoals reumatoïde arthritis, SLE, sclerodermie en Multipelle Sclerose (MS). Gegevens over effectiviteit zijn zowel uit klinische observaties als uit dierexperimenteel onderzoek afkomstig. Experimentele auto-immuun encephalitis kan onderdrukt worden door beenmergtransplantatie. Allogene transplantatie is hierbij effectiever dan autologe transplantatie. Gezien de hogere risico's van allogene transplantatie zijn bij MS tot nu toe alleen autologe transplantaties verricht waarvan inmiddels 4 in het academisch ziekenhuis Rotterdam. Deze MS patiënten hebben de behandeling goed doorstaan en tonen geen ziekte-activiteit. De precieze mate van effectiviteit en de veiligheid op langere termijn zullen de komende jaren blijken.

Inleiding

Multipelle Sclerose wordt in het algemeen gezien als een multifactorieel veroorzaakte aandoening waarbij omgevingsfactoren, infecties, genetische factoren en vooral auto-immuniteit een rol spelen.¹ Toenemend inzicht in de pathogenese van MS en het effect van immunomodulerende therapieën hebben de laatste jaren geleid tot nieuwe behandelopties.² De behandeling van patiënten met relapsing remitting MS bestaat in veel gevallen uit één van

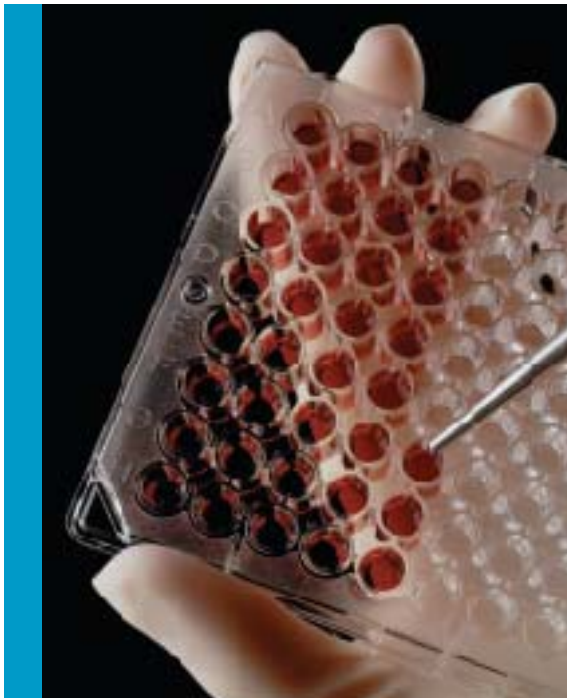
de drie geregistreerde interferon- β preparaten (zie ook pagina 431).³ In hoeverre de komende jaren brede toepassing van andere immuunsuppressiva, zoals bijvoorbeeld azathioprine en mitoxantrone of de immunomodulator copolymeer I, zal plaatsvinden is afhankelijk van de beoordeling van deze middelen door de betrokken neurologen en door de ziekenfondsraad.^{4,5,6} Terwijl de vooruitzichten voor patiënten met relapsing remitting MS verbeteren, lijkt de situatie voor patiënten met een snel progressief beloop van de secundair progressieve vorm van de ziekte nog steeds somber. Beenmergtransplantatie (BMT) bij deze groep patiënten zou kunnen leiden tot stilstand van ziekte-activiteit en het voorkomen van verdere invaliditeit.^{7,8} Dit artikel beoogt toelichting te geven over de rationale van deze experimentele behandeling. Gegevens uit dierexperimenteel onderzoek en de eerste klinische ervaring met deze therapie zullen worden besproken.

MS als auto-immuunziekte

Multipelle Sclerose heeft een klinisch beeld dat veel overeenkomsten vertoont met dat van andere auto-immuunziekten: een debuut op jong volwassen leeftijd, hogere prevalentie bij vrouwen, een fluctuerend beloop, het frequent optreden van moeheid en een gunstige reactie op immunotherapie.⁹ Andere aanwijzingen voor betrokkenheid van het immuunsysteem zijn het voorkomen van een humorale reactie in de liquor cerebrospinalis, veranderingen in cytokinenpatroon tijdens exacerbaties, de aanwezigheid van autoreactieve T-cellen en de mogelijkheid tot inductie van vergelijkbare ziekteverschijnselen in een diermodel.¹ Hoewel het auto-immuunmodel niet alles verklaart, is er wel een basis voor onderzoek naar vergaande immunotherapieën zoals beenmergtransplantatie.¹⁰

Experimentele auto-immuun encephalitis

Sinds de ontwikkeling van een diermodel waarin klinische en pathologische verschijnselen gelijkend op MS kunnen worden geïnduceerd, is het mogelijk de werking van immuunsuppressieve therapieën nauwkeuriger te bestuderen. Het principe berust op injectie van myeline bij dieren die geneigd zijn een (auto-)immuunrespons tegen dit eiwit te ontwikkelen. Experimentele auto-immuun encephalitis



(EAE) treedt ook op na overdracht van autoreactieve T-cellen die afkomstig zijn van een geïmmuniseerde soortgenoot.¹¹ Het gunstige effect van immunoblactie gevolgd door beenmergtransplantatie op het beloop van EAE is op meerdere manieren aangetoond. Muizen die kort na immunisatie beenmerg van een genetisch identieke donor krijgen, hetgeen vergelijkbaar is met autologe BMT, blijken géén EAE te ontwikkelen. Transplantatie in latere stadia vermindert het aantal relapsen maar is niet volledig curatief.^{12,13} De beste resultaten (meer dan 90% suppressie van EAE) worden verkregen met transplantatie van beenmerg van een niet-identieke donor, vergelijkbaar met allogene transplantatie bij de mens.¹⁴

Effectiviteit in de praktijk

Naast dierexperimentele gegevens zijn er ook klinische aanwijzingen voor effectiviteit van deze behandeling. Patiënten met een auto-immuunziekte die BMT of perifere stamceltransplantatie krijgen wegens een hematologische maligniteit blijken in veel gevallen voor beide aandoeningen in remissie te komen.^{15,16} Er is ook een MS patiënte beschreven die na allogene beenmergtransplantatie wegens leukemie geen schubs meer ontwikkelde, minder uitval vertoonde bij neurologisch onderzoek en waarbij de MRI een reductie van het aantal demyeliniserende lesies liet zien.¹⁷

Indirect bewijs voor aanname van donor immuni-

teit en donor auto-immuniteit is het ontstaan van de novo auto-immuunziekte na allogene transplantaties.¹⁸ Vóórdat een ingrijpende experimentele therapie wordt toegepast, dient het potentiële effect tegen de risico's te worden afgewogen. Dippel et al. hebben een besliskundige analyse verricht die uitwees dat bij patiënten met snel progressieve MS, uitgaande van een kans op permanente remissie van 45%, het gunstige effect van autologe BMT opweegt tegen de risico's.¹⁹

Patiëntgebonden onderzoek

Sinds enkele jaren wordt beenmergtransplantatie in studieverband toegepast voor tal van auto-immuunziekten. De meeste ervaring is opgedaan bij aandoeningen als juveniele reumatoïde arthritis, sclerodermie, SLE en bij Multipele Sclerose.¹⁶ De immuunsuppressieve conditionering en het type transplantatie verschilt hierbij per aandoening en per centrum. Tot nu toe worden alleen transplantaties verricht met eigen (autologe) hematopoëtische stamcellen die worden verkregen uit beenmerg of, na stimulatie met een chemotherapeuticum en groeifactoren, uit perifere bloed.

Stamceltransplantatie bij MS is voor het eerst verricht in 1995 in Griekenland waar inmiddels 24 patiënten zijn behandeld.²¹ Een serie betreffende 6 Amerikaanse patiënten heeft een maximale follow-up van twee jaar.²³ In Nederland hebben 4 MS patiënten, allen verkerend in een snel progressieve ziektefase, een beenmergtransplantatie ondergaan. Tot op heden is hun toestand stabiel. Inmiddels is het totale aantal MS patiënten dat wereldwijd werd behandeld met BMT opgelopen tot ruim 50. Er zijn 3 patiënten overleden aan complicaties van de behandeling hetgeen overeenkomt met het overlijdenspercentage (3-5%) bij autologe transplantaties voor andere aandoeningen.¹⁵ Het mortaliteitsrisico dient te worden afgewogen tegen de hogere kans op vroegtijdig overlijden bij patiënten met een snel progressief ziektebeloop.^{22,24} Bij 70 tot 80% van de totale patiëntengroep wordt ziektestabilisatie gezien via metingen met behulp van de 'expanded disability status scale' (EDSS). Het vaststellen van effectiviteit wordt bemoeilijkt doordat de follow-up nog kort is, vanwege verschillen tussen behandelcentra en omdat de EDSS als functionele schaal niet erg gevoelig is voor veranderingen.² Een aantal patiënten met een stabiele EDSS na BMT kregen toch relapsen of nieuwe lesies op de MRI scan. Patiënten met een primair progressief beloop

Casus

Een 47-jarige patiënte, bekend met secundair progressieve multiple sclerose, bezoekt medio 1998 de polikliniek neurologie met de vraag of zij in aanmerking komt voor autologe beenmergtransplantatie. De eerste klachten die zij van haar ziekte ondervond dateerden uit 1991 toen er gedurende enkele weken sprake was van een dronkenmangang. Naast een perifere facialisparese in 1992 kreeg ze geen nieuwe klachten tot 1994 toen ze een hersenstamsyndroom ontwikkelde met diplopie, vertigo en ataxie. Het herstel was onvolledig en in de jaren hierna kreeg ze steeds meer moeite met lopen, traden er mictiestoornissen op en kreeg patiënte last van geheugen- en concentratiestoornissen. Tijdens exacerbaties, gemiddeld twee keer per jaar, werd intraveneus methylprednisolon gegeven met redelijk tot goed resultaat. Vooral in 1997 en 1998 trad snel functioneel verlies op waarbij steeds meer gebruik van de rolstoel werd gemaakt. Patiënte voldoet aan de inclusiecriteria voor experimentele behandeling met autologe beenmergtransplantatie hetgeen eind 1998 plaatsvindt. De EDSS vóór transplantatie bedroeg 6,5 (minimaal 20 meter lopen met bilaterale steun). De conditionering bestond uit een hoge dosis cyclofosfamide, corticosteroiden en totale lichaamsbestraling. Na de behandeling knapte patiënte kortdurend op, waarschijnlijk door het immuunsuppressieve effect van de medicatie. Ernstige complicaties worden niet gezien maar patiënte klaagt wel over toenomen moeheid, malaise en jeuk die gerelateerd is aan een toxicodermie en mogelijk ook aan passagère leverfunctiestoornissen. Het posttransplantatiebeloop in het eerste half jaar wordt gekenmerkt door aanhoudende moeheid waardoor zij nog steeds wat minder functioneert dan voorheen. De MRI toont geen nieuwe lesies en er zijn geen klinische aanwijzingen voor ziekte-activiteit.

doen het opvallend slecht (neurologische achteruitgang bij 4 van de 5 patiënten).²¹ Beoordeling van alle patiënten in internationaal verband is nodig om de uiteindelijke responskans vast te stellen.

Beenmergtransplantatie: niet altijd curatief

Een mogelijke verklaring voor lagere of afwezige effectiviteit van BMT bij primair progressieve MS is een geringe bijdrage van auto-immuniteit aan de pathogenese van dit beloopstype. Zowel uit dierexperimenteel onderzoek als uit de eerste klinische observaties is gebleken dat BMT bij EAE / MS ook bij een relapsing remitting of secundair progressief beloop niet altijd effectief is. Achterblijven van autoreactieve T-cellen bij de patiënt of in het beenmergtransplantaat, evenals het ontstaan van nieuwe, autoreactieve cellijnen uit autologe stamcellen kan theoretisch tot hernieuwde ziekte leiden.¹⁶ Toename van neurologisch uitval zou ook veroorzaakt kunnen worden door ernstige gliose en verlies van oligodendroglia-cellen waardoor remyelinisatie niet meer mogelijk is. Intensieve conditionering van de patiënt, een goede stamcelselectie en behandeling in een relatief vroeg ziektestadium kan deze problemen hopelijk grotendeels voorkomen.

Toekomstperspectieven

Indien autologe stamceltransplantatie op langere termijn voor de meerderheid effectief blijkt te zijn, is reguliere toepassing bij MS patiënten met een snel progressief ziektebeloop goed denkbaar. Allogene stamceltransplantatie zal gezien het hogere mortaliteitsrisico (15%) en het optreden van 'Graft Versus Host Disease' (GVHD) minder frequent worden toegepast, hoewel de theoretische kans op curatie groter is.¹⁶ Andere vormen van stamceltransplantatie bevinden zich nog deels in de preklinische fase. Een interessante ontwikkeling betreft transplantatie met foetale stamcellen verkregen uit navelstrengbloed. Hiermee wordt minder vaak GVHD gezien.²⁵ Een andere manier van modulatie van het immuunsysteem betreft partiële toediening van allogene stamcellen waarbij de eigen cellulaire afweer niet volledig is uitgeschakeld, het zogenaamde gemengde chimerisme.²⁶ Met deze techniek is beperkte ervaring bij MS patiënten opgedaan; gegevens hierover zijn nog niet gepubliceerd.

Conclusie

Autologe stamceltransplantatie biedt mogelijk een



nieuw behandelingsperspectief voor een geselecteerde groep patiënten met een snel (secundair) progressief beloop van Multipel Sclerose. De rationale van deze behandeling is afhankelijk van de mate waarin een veranderd immuunsysteem auto-immuniteit kan voorkomen en van een zorgvuldige afweging van risico's.

Referenties

1. Storch M, Lassmann H. Pathology and pathogenesis of demyelinating diseases. *Current Opinion in Neurology* 1997;10:186-192.
2. Noseworthy JH, Miller DH. Measurement of treatment efficacy and new trial results in multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology* 1997;10:201-210.
3. Goodkin DE. Interferon β therapy for multiple sclerosis. *The Lancet* 1998;352:1486-87.
4. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak, RP, Myers LW, Panitch HS, Rose JW, Schiffer RB, Vollmer T, Weiner LP, Wolinsky JS and the Copolymer I Multiple Sclerosis Study Group. Copolymer I reduces relapse rate and improves disability in relapsing remitting multiple sclerosis: Results of a phase III multicenter, double blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1995;45:1268-1276.
5. Yudkin PL, Ellison GW, Ghezzi A, Goodkin DE, Hughes RAC, McPherson K, Mertin J, Milanese C. Overview of azathioprine treatment in multiple sclerosis. *The Lancet* 1991;338:1051-55.
6. Hartung HP, Consette R. Mitoxantrone in secondary progressive multiple sclerosis: Clinical results and three year follow-up of a placebo controlled, randomised, observer blind phase III trial. Abstract ENS '99. *J of Neurology* 1999; 246 suppl 1:1-37/148.
7. Fassas A, Anagnostopoulos A, Kazis A, Kapinas K, Sakellari I, Kimiskides V, Tsompanakou A. Peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of progressive multiple sclerosis: first results of a pilot study. *Bone Marrow Transplantation* 1997;20:631-638.
8. Burt RK, Burns W, Hess A. Bone marrow transplantation for multiple sclerosis. *Bone Marrow Transplantation* 1995;16:1-6.
9. Oosten BW van, Truyen L, Barkhof F, Polman CH. Multiple Sclerosis Therapy, a Practical Guide. *Drugs* 1995;49(2):200-212.
10. Burt RK, Burns W, Miller SD. Bone marrow transplantation for multiple sclerosis: returning to Pandora's Box. *Immunology Today* 1997; 18(12):559-561.
11. Wekerle H, Kimikazu K, Lannes Vieira J, Lassmann H, Linington C. Animal models. *Ann neurol* 1994;36:S47-S53.
12. Karussis DM, Vourka Karussis U, Lehmann D, Ovardia H, Mizrachi-Koll R, Ben-Nun A, Abramsky O, Slavin S. Prevention and reversal of adoptively transferred, chronic relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis with single dose cytoreductive treatment followed by syngeneic bone marrow transplantation. *J Clin Invest* 1993;92:765-772.
13. Van Gelder M, Kinwel-Bohré EPM, Van Bekkum DW. Treatment of experimental allergic encephalomyelitis in rats with total body irradiation and syngeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 1993; 11: 223-241.
14. Van Gelder M, Van Bekkum DW. Treatment of relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis in rats with allogeneic bone marrow transplantation from a resistant strain. *Bone Marrow Transplantation* 1995; 16: 434-451.
15. Tyndall A, Gratwohl A. Haemopoietic stem and progenitor cells in the treatment of severe autoimmune diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1996;55:149-151.
16. Marmont AM. Stem cell transplantation for severe autoimmune diseases: progress and problems. *Haematologica* 1998; 83:733-743.
17. McAllister LD, Beatty PG, Rose J. Allogeneic bone marrow transplant for chronic myelogenous leukemia in a patient with multiple sclerosis. *Bone Marrow Transplantation* 1997;19:395-397.
18. Marmont AM. Autoimmunity and allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow transplantation* 1992;9:1-3.
19. Dippel DWJ, Visser LH, Buljevac D, van Doorn PA, van der Meché FGA. Bone marrow transplantation for multiple sclerosis: Is the potential benefit worth the risk? Abstract ENS '96. *J of Neurology* 1996; 243 (6) suppl 2:P 284.
20. Potter M, Black C, Berger A. Bone marrow transplantation

- 1 Autologe beenmergtransplantatie wordt momenteel enkel in onderzoeksverband verricht. In Nederland gebeurt dit in het Academisch Ziekenhuis Rotterdam.
- 2 Patiënten met secundair progressieve MS komen voor deelname in aanmerking indien aan de volgende criteria wordt voldaan:
 - EDSS tussen 5,0 en 7,0 (exclusie 7,0)
 - Snelle ziekteprogressie: - 2 jaar na diagnose EDSS ≥ 3
 - laatste 2 jaar:
 - $\geq 1,5$ EDSS punt bij EDSS = 5
 - $\geq 1,0$ EDSS punt bij EDSS $\geq 5,5$
 - Leeftijd tussen 18 en 50 jaar

for autoimmune diseases. *BMJ* 1999;318:750-751.

21. Fassas A, Kazis A, Anagnostopoulos A, Kapinas K, Sakellari I, Kimiskides V, Tsimourto V. Autologous blood stem cell transplantation for progressive multiple sclerosis: Interim analysis of efficacy and toxicity. Abstract ENS '99. *J of Neurology* 1999; 246 suppl 1:1-63/P284.

22. Weinschenker BG, Bass B, Rice GPA, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. A multivariate analysis of predictive factors and models of outcome. *Brain* 1991; 114: 1045-1056.

23. Burt RK, Traynor AE, Pope R, Schroeder J, Cohen B et al. Treatment of autoimmune disease by intense immunosuppressive conditioning and autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 1998; Vol 92 No 10: 3505-14.

24. Sadovnick AD, Ebers GC, Wilson RW, Paty DW. Life expectancy in patients attending multiple sclerosis clinics. *Neurology* 1992;42:991-994.

25. Rubenstein P, Carrier C, Scaradavou A, Kurtzberg J, Adamson J, Migliaccio AR, Berkowitz RL, Cabbad M, Dobrila NL, Taylor PE, Rosenfield RE, Stevens CE. Outcomes among 562 recipients of placental-blood transplants from unrelated donors. *N Engl J Med* 1998;339(22):1565-77.

26. Wang B, Yamamoto Y, El-Badri NS, Good RA. Effective treatment of autoimmune disease and progressive renal disease by mixed bone-marrow transplantation that establishes a stable

mixed chimerism in BXS recipient mice. *Proc Natl Acad Sci* 1999;96(6):3012-16.

Correspondentie-adres auteurs:

Drs. J.P.A. Samijn, assistent neurologie i.o.¹
Dr. M.R. Schipperus, hematoloog²
Dr. P.A. van Doorn, neuroloog¹
Dr. J.W.B. Moll, neuroloog¹
Dr. R.Q. Hintzen, neuro-immunoloog¹
Prof. Dr. F.G.A. van der Meché, neuroloog¹

¹Academisch Ziekenhuis Rotterdam
 Ziekenhuis Dijkzigt
 Afdeling Neurologie
 Postbus 2040

3000 CA Rotterdam
 Tel : 010-4633327
 Fax: 010-4633208

²Afdeling Hematologie, zie verder onder 1.