

Z Rheumatol 2018 · 77:343–344
<https://doi.org/10.1007/s00393-018-0448-z>
 Online publiziert: 13. April 2018
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2018

Redaktion

C. Fiehn, Baden Baden
 B. Hellmich, Kirchheim-Teck
 I. Kötter, Hamburg
 K. Krüger, München



J. C. Henes

Zentrum für Interdisziplinäre Rheumatologie, klinische Immunologie und Autoimmunerkrankungen (INDIRA) und Innere Medizin II (Onkologie, Hämatologie, Rheumatologie, Immunologie und Pulmologie), Universitätsklinik Tübingen, Tübingen, Deutschland

Myeloablative autologe Stammzelltransplantation zur Behandlung der schweren Systemsklerose

Originalpublikation

Sullivan KM et al (2018) Myeloablative autologous stem-cell transplantation for severe Scleroderma – The SCOT study. N Engl J Med 378(1):35–47. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703327>

Zwei randomisierte Studien konnten die Effektivität einer autologen Stammzelltransplantation bei schwerer systemischer Sklerose (SSc) mit Organbeteiligung zeigen [1, 2]. In der hier publizierten amerikanischen SCOT(Scleroderma: Cyclophosphamide or Transplantation)-Studie wurde das Therapiekonzept der autologen Stammzelltransplantation (aSCT) mit einer erweiterten, myeloablativen Konditionierung untersucht. Die Studie wurde an erwachsenen SSc-Patienten (maximale Krankheitsdauer 5 Jahre) mit Lungen- oder Nierenbeteiligung durchgeführt. Ausgeschlossen wurden Patienten mit reduzierter Diffusionskapazität (DLCO) von <40 % oder forcierter Vitalkapazität (FVC) <45 %, einer linksventrikulären Funktion <50 %, einer Kreatinin-Clearance <40 ml/min, Gefäßerweiterungen im Bereich des Magens, einer pulmonalarteriellen Hypertonie (PAH), einer Herzbeteiligung oder einer mehr als 6-monatigen Cyclophosphamid(CYC)-Vortherapie.

Die Patienten wurden 1:1 randomisiert und erhielten entweder eine CYC-Pulstherapie mit 12 monatlichen Gaben oder eine aSCT mit einer Mobilisierung mit granulozytenstimulierendem Faktor,

einer Leukapharese mit anschließender Cluster of differentiation(CD34)-Aufreinigung und einer Konditionierungstherapie mit einer Kombination aus CYC, equinem Antithymozytenglobulin und einer fraktionierten Ganzkörperbestrahlung mit 800 centiGrey (unter Abschirmung von Lunge und Nieren).

Als primärer Endpunkt wurde eine Verbesserung im sog. Global Rank Composite Score (GRCS), zusammengesetzt aus dem Gesamtüberleben (OS), ereignisfreien Überleben (EFS), modifizierten Rodnan Skin Score (mRSS), FVC und dem Health Assessment Questionnaire (HAQ) im Monat 54 gewählt.

Von 2005 bis 2011 wurden insgesamt 75 Patienten randomisiert, 39 in den Transplantations- und 36 in den CYC-Arm. Von diesen komplettierten 46 (27 aSCT und 19 CYC) die Studie. Der mittlere mRSS lag bei Einschluss bei 30, und 97 % der Teilnehmer hatten eine Lungenbeteiligung. Im Monat 54 zeigte der GRCS eine signifikante ($p=0,01$) Überlegenheit der aSCT-Gruppe gegenüber CYC. Als sekundärer Endpunkt wurde ein EFS in der aSCT-Gruppe bei 79 % und in der CYC-Gruppe bei 50 % im Monat 54 erreicht ($p=0,02$). Eine erneute Therapie mit einem Immunsuppressivum war in der CYC-Gruppe signifikant häufiger (44 % vs. 9 %; $p=0,001$) notwendig.

Schwerwiegende Ereignisse traten erwartungsgemäß signifikant häufiger in der aSCT-Gruppe auf, unter anderem deutlich mehr Varizella Zoster Virus-

Infektionen (12 vs. 1; $p<0,001$). Insgesamt wurden 21 Todesfälle berichtet, 7 in der aSCT- und 14 in der CYC-Gruppe. Die therapieassoziierte Mortalität wurde mit 3 % (Mo 54) bzw. 6 % (Mo 72) in der Transplantationsgruppe und 0 % in der CYC-Gruppe angegeben, das OS lag zu Monat 72 bei 86 % (aSCT) vs. 51 % (CYC). Ein myelodysplastisches Syndrom (MDS) wurde bei 2 der aSCT-Patienten, entsprechend 6 %, berichtet.

Mit der aktuellen SCOT-Studie liegen mittlerweile 3 randomisierte und kontrollierte Studien vor, welche allesamt eine Überlegenheit der aSCT gegenüber CYC in der Behandlung schwer erkrankter SSc-Patienten zeigen. In den bisher durchgeführten randomisierten Studien wurde jeweils die aSCT mit einer CYC-Pulstherapie ohne anschließende, dauerhafte Fortführung einer Immunsuppression verglichen. In der Regel würden wir bei der schweren SSc aber auch nach einer CYC-Pulstherapie eine weiterführende immunsuppressive Therapie empfehlen. Eine Studie, welche eine kontinuierliche immunsuppressive Therapie mit der aSCT vergleicht, fehlt bisher.

Leider machen die unterschiedlichen Endpunkte und Selektionskriterien eine Vergleichbarkeit der 3 Studien untereinander sehr schwer. Der in dieser Studie gewählte primäre Endpunkt des GRCS ist sicherlich eine Möglichkeit der Darstellung von Studienergebnissen, er wurde aber in den beiden anderen Studien nicht angewandt. Patienten mit einer Herzbeteiligung und einer PAH wurden bei die-

ser Arbeit explizit ausgeschlossen, auch dies war in den anderen beiden Studien nicht so definiert.

Die SCOT-Studie war ursprünglich mit 226 Patienten geplant. Aufgrund schlechter Rekrutierung (bedingt v. a. auch durch versicherungstechnische Probleme, evtl. auch aufgrund fehlender Akzeptanz der Überweiser) wurde im Verlauf der primäre Endpunkt geändert und mit dem Ziel von 114 Patienten fortgesetzt. Die Studie wurde dann vom Sicherheitsboard bei 75 Patienten aufgrund der anhaltend zögerlichen Rekrutierung gestoppt. Von den randomisierten Patienten komplettierten nur 46 die Studie. Auch dies muss bei der Vergleichbarkeit mit der europäischen ASTIS-Studie berücksichtigt werden.

Die Hinzunahme der Ganzkörperbestrahlung und des damit verbundenen myeloablativen Therapiekonzepts scheint durchaus eine Rationale zu haben, insbesondere im Hinblick auf das rezidivfreie Überleben, welches bei SCOT besser als in der ASTIS-Studie war. Dennoch ist die Rate von 6 % MDS (mit 100%iger Mortalität) zu diskutieren. Langfristig ist mit einer noch höheren Rate an Malignomen durch die aggressivere Therapie zu rechnen.

Insgesamt belegt auch diese Studie die Effektivität der aSCT bei Patienten mit schwerer SSc. Mittlerweile wurde die aSCT auch in die Therapieempfehlungen der European League against Rheumatism (EULAR) aufgenommen [3]. Dies sollte keinesfalls dazu führen, jeden SSc-Patienten einer aSCT zuzuführen, vielmehr muss eine strenge Selektion insbesondere anhand von Prognosefaktoren für eine hohe krankheitsassoziierte Mortalität erfolgen, und die Therapie sollte nur an erfahrenen Zentren, am besten im Rahmen von Studien, durchgeführt werden [3]. Unser Ziel muss es sein, an optimierten, den Manifestationen der SSc gerecht werdenden Konditionierungsstrategien zu arbeiten, um Effektivität und Sicherheit weiter zu verbessern.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. J. C. Henes

Zentrum für Interdisziplinäre Rheumatologie, klinische Immunologie und Autoimmunerkrankungen (INDIRA) und Innere Medizin II (Onkologie, Hämatologie, Rheumatologie, Immunologie und Pulmologie), Universitätsklinik Tübingen
Otfried-Müller-Str. 10, 72076 Tübingen, Deutschland
Joerg.henes@med.uni-tuebingen.de

Interessenkonflikt. J.C. Henes weist auf folgende Beziehungen hin: nichtzweckgebundene Forschungszuwendung von Fresenius, nun NEOVII Biotech GmbH.

Literatur

1. Burt RK, Shah SJ, Dill K, Grant T, Gheorghide M, Schroeder J et al (2011) Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet* 378(9790):498–506
2. van Laar JM, Farge D, Sont JK, Naraghi K, Marjanovic Z, Larghero J et al (2014) Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA* 311(24):2490–2498
3. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y et al (2017) Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 76(8):1327–1339

Hier steht eine Anzeige.

 Springer