

Z Rheumatol 2020 · 79:419–428

<https://doi.org/10.1007/s00393-020-00795-2>

Online publiziert: 30. April 2020

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

Redaktion

T. Alexander, Berlin

G.-R. Burmester, Berlin

**T. Alexander^{1,2} · M. Badoglio³ · J. Henes⁴ · C. Heesen⁵ · R. Arnold⁶ · A. Radbruch² · J. A. Snowden⁷ · F. Hiepe^{1,2}**¹ Medizinische Klinik m.S. Rheumatologie und Klinische Immunologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Deutschland² Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ) Berlin – ein Institut der Leibniz-Gemeinschaft, Berlin, Deutschland³ EBMT Paris Study Office/CEREST-TC, Department of Haematology, Saint Antoine Hospital, INSERM UMR 938, Université Pierre et Marie Curie, Paris, Frankreich⁴ Medizinische Klinik (Innere Medizin II) für Hämatologie, Onkologie, klinische Immunologie und Rheumatologie, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland⁵ Institute of Neuroimmunology and Multiple Sclerosis (INIMS), University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland⁶ Medizinische Klinik m.S. Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland⁷ Department of Haematology, Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation Trust, Sheffield, United Kingdom

Autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation bei Autoimmunerkrankungen

Aktuelle Indikationen und Wirkungsweise, ein Review der EBMT Autoimmune Diseases Working Party (ADWP)

Basierend auf experimentellen Mausmodellen und anekdotischen Fällen mit Heilung von hämatologischer Malignität und koinzidenter Autoimmunerkrankung, wird die autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation (AHSZT) seit über 20 Jahren gezielt zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen eingesetzt. Mit zunehmender Erfahrung in fachübergreifender Teamarbeit und durch Kombination aus frühzeitiger Zuweisung und optimierter Patientenselektion konnte die initial erhöhte transplantationsassoziierte Mortalität (TRM) in den letzten Jahren erheblich reduziert werden [1], und kontrollierte Studien demonstrierten signifikante Vorteile der AHSZT gegenüber konventionellen Therapieverfahren in den Hauptindikationen systemische Sklero-

se (SSc) [2–4] und multiple Sklerose (MS) [5]. Infolgedessen hat sich die Stammzelltransplantation zusammen mit modernen biologischen Therapien als Standardbehandlungsoption für ausgewählte Patienten mit prognostisch ungünstigen Autoimmunerkrankungen entwickelt. Mechanistische Studien haben zwischenzeitlich auch das Verständnis zum Wirkmechanismus erweitert und erbrachten den „Proof-of-Concept“, dass die erzielten Langzeitremissionen nicht durch intensiviert und prolongierte Immunsuppression, sondern vielmehr durch Re-Induktion von Immuntoleranz hervorgerufen werden.

Ablauf der Stammzelltransplantation

Die AHSZT ist ein mehrstufiges Verfahren (▣ **Abb. 1**). Zunächst werden durch Granulozytenkolonie-stimulierenden Faktor (G-CSF) allein oder in

Kombination mit Cyclophosphamid (CYC) hämatopoetische Stammzellen (HSZ) aus dem Knochenmark in das periphere Blut mobilisiert. Dort werden sie durch Leukapherese entnommen und entweder unmanipuliert oder nach magnetischer Aufreinigung mittels CD34-Selektion kryokonserviert. Zeitversetzt erfolgt die Konditionierung mit hoch dosierter Chemotherapie, die auf das hämatolymphopoetische System abzielt. Anschließend werden die kryokonservierten Stammzellen intravenös rückverabreicht, um eine rasche Neubildung der Hämatopoese und des Immunsystems zu gewährleisten. Grundsätzlich können HSZ vom Patienten selbst (autolog) oder von einem gesunden Individuum (allogen) stammen. Die allogene Stammzelltransplantation birgt das Risiko einer Graft-versus-Host-Reaktion (GvHD) und ist insgesamt mit erhöhter transplantationsassoziiierter Mortalität vergesellschaftet. Daher wird sie nur bei

Im Namen der Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) der European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)

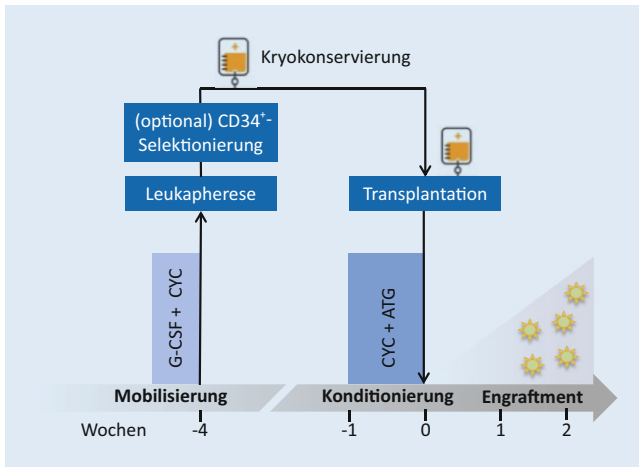


Abb. 1 ▲ Schematischer Ablauf der autologen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (AHSZT). Hämatopoetische Stammzellen werden durch G-CSF (Granulozytenkolonie-stimulierender Faktor) und Cyclophosphamid (CYC) aus dem Knochenmark in das periphere Blut mobilisiert und anschließend durch Leukapherese gewonnen. Häufig werden die Stammzellen durch magnetische Separation (CD34-Selektion) aufgereinigt. Die Prozedur kann zu diesem Zeitpunkt für mehrere Wochen pausiert oder, sofern erforderlich, abgebrochen werden. Nach immunablativer Chemotherapie (Konditionierung) erfolgt die intravenöse Rückgabe der zwischenzeitlich eingefrorenen Stammzellen. Konditionierung und Transplantation erfordern eine stationäre Behandlung, bis das Anwachsen der Stammzellen (Engraftment) abgeschlossen ist. ATG Antithymozytenglobulin

ausgewählten Indikationen bei Autoimmunerkrankungen eingesetzt [6].

Rationale und präklinische Modelle der autologen hämatopoetischen Stammzelltransplantation bei Autoimmunerkrankungen

Die experimentelle Grundlage für den Einsatz der AHSZT zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen stammt aus translationalen Forschungsergebnissen in Mausmodellen von Ikehara, die bereits 1985 nachwies, dass eine Transplantation von Knochenmark mit einer Induktion von Selbsttoleranz verbunden ist [7]. Anschließend demonstrierten van Bekkum et al., dass die Transplantation von syngenem (pseudoautologen) Stammzellen nach Konditionierung zur Heilung induzierter Autoimmunmodelle, insbesondere die kollageninduzierte Arthritis (CIA, als Modell für rheumatoide Arthritis) und experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis (EAE, als Modell für multiple Sklerose), führte. Dies deutet darauf hin, dass die induzierte Immuntoleranz die Entwicklung von Autoimmunität auch nach erneutem Kontakt mit Autoantigenen verhindern kann [8, 9].

Wirkungsweise der autologen hämatopoetischen Stammzelltransplantation bei Autoimmunerkrankungen

Daten mehrerer mechanistischer Studien erbrachten mittlerweile den Nachweis, dass die AHSZT nicht nur eine verstärkte bzw. verlängerte Immunsuppression bewirkt, wie initial angenommen, sondern fundamentale Veränderungen des chronisch gestörten Immunsystems hervorruft und einen naiven und selbsttoleranten Zustand wiederherstellen kann. Diese Re-Induktion von Selbsttoleranz wird durch 2 wesentliche Prinzipien ermöglicht:

- drastische Elimination des pathogenen autoreaktiven Immunrepertoires und
- tiefgreifende immunologische Erneuerung, d. h. „Immun-Reset“.

In Analogie zur AHSZT für maligne hämatologische Erkrankungen zur Ausrottung maligner Klone wird die Immunablation für Autoimmunerkrankungen unter der Vorstellung einer Depletion autoreaktiver immunologischer Gedächtniszellen durchgeführt. Diese Annahme wird durch serologische Daten und T-Zell-Rezeptor (TZR)-Repertoire-

Analysen gestützt, die das Verschwinden initial vorhandener Serumautoantikörper und prominenter pathogener T-Zell-Klone nach Transplantation belegen [10–12]. Der Immun-Reset bildet die Grundlage für eine Umerziehung des chronisch autoreaktiven Immunsystems in einen selbsttoleranten Zustand. Dies wird durch den Neustart des Immunsystems gewährleistet, der durch funktionelle Erneuerung des adaptiven Immunsystems, einschließlich regulatorischer B- und T-Zellen, gekennzeichnet ist.

Grundprinzipien des Immun-Reset

Die Immunrekonstitution verläuft in verschiedenen Schritten mit unterschiedlicher Dynamik (Abb. 2). Unmittelbar nach AHSZT wird ein breites Spektrum von lymphoiden und myeloiden Zellen entweder vollständig eliminiert oder drastisch reduziert (abhängig von der Intensität des Konditionierungsschemas) – diese Zellen umfassen adaptives Immunsystem-Zellen (T-Zellen, B-Zellen und Plasmazellen) und angeborene Immunzellen (natürliche Killer[NK]-Zellen, dendritische Zellen, Monozyten und Granulozyten). Anschließend entwickelt sich schrittweise ein neues Immunsystem aus hämatopoetischen CD34⁺ Stammzellen. Die erste Phase nach Engraftment ist durch klonale Expansion residueller Gedächtnis-T-Zellen gekennzeichnet, hervorgerufen durch Antigenstimulation im Rahmen von Infektionen oder Immunreaktionen unter homöostatischen Bedingungen. Neben protektiven Effektorzellen sind hier auch Immunzellen mit regulatorischer Funktion nachweisbar [10, 13, 14]. Anschließend kommt es zu einer Reifung und Differenzierung von hämatopoetischen Vorläuferzellen zu naiven B-Zellen im Knochenmark und naiven T-Zellen im Thymus. Die sog. Thymopoese führt zu einem kontinuierlichen Nachschub von „recent thymic emigrants“ (RTEs) einschließlich Neubildung naiver regulatorischer T-Zellen und resultiert in einem komplett neuen, naiven und diversen Immunrepertoire [10, 12, 15]. Insgesamt stützen diese Daten die An-

Hier steht eine Anzeige.



nahme, dass die AHSZT das Potenzial hat, aberrante Autoimmunreaktionen dauerhaft zurückzudrängen, d.h. die immunologische Uhr zurückzusetzen.

Registerdaten der Europäischen Gesellschaft für Blut- und Knochenmarktransplantation

Mitte der 1990er-Jahre wurde die Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) der Europäischen Gesellschaft für Blut- und Knochenmarktransplantation (EBMT) gegründet und eine zentrale Datenbank zur Erfassung von Transplantationen für Autoimmunerkrankungen eingerichtet. Die ADWP spielt seither auch eine wichtige Rolle bei der Interaktion mit Erkrankungsspezialisten und ihren jeweiligen wissenschaftlichen Fachgesellschaften, fördert klinische [6, 16–18] und gesundheitsökonomische [19] Studien und unterstützt Fortbildungsprogramme. Zusammen mit internationalen Kooperationspartnern wurden multidisziplinäre Leitlinien zum Einsatz der AHSZT bei verschiedenen Autoimmunerkrankungen erarbeitet [20–25].

In den letzten 20 Jahren sind Daten von insgesamt 3279 AHSZT-Behandlungen für Autoimmunerkrankungen aus 247 Zentren in 40 Ländern im EBMT-Register erfasst worden (■ Tab. 1). Die Hauptindikationen sind MS ($n=1615$), systemische Sklerose ($n=643$), Morbus Crohn ($n=201$), Arthritis ($n=191$), systemischer Lupus erythematodes ($n=118$), Vaskulitis ($n=63$) und Immundefizienz ($n=29$). Andere neurologische Erkrankungen umfassen chronisch-inflammatorisch demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP, $n=57$), Neuromyelitis optica (NMO, $n=26$) und Myasthenia gravis ($n=10$). Es gab 2 Phasen mit gesteigerter Aktivität, die ursprünglich auf den Einsatz der AHSZT bei Arthritis Ende der 1990er-Jahre zurückzuführen ist, gefolgt von einer zunehmenden Anzahl von Behandlungsfällen bei MS, SSc und Morbus Crohn seit 2009, die heutzutage die häufigsten Indikationen darstellen. Insgesamt steigt die jährliche Anzahl der AHSZT trotz des weit verbreiteten Einsatzes moderner biologischer Therapien

Z Rheumatol 2020 · 79:419–428 <https://doi.org/10.1007/s00393-020-00795-2>
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

T. Alexander · M. Badoglio · J. Henes · C. Heesen · R. Arnold · A. Radbruch · J. A. Snowden · F. Hiepe

Autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation bei Autoimmunerkrankungen. Aktuelle Indikationen und Wirkungsweise, ein Review der EBMT Autoimmune Diseases Working Party (ADWP)

Zusammenfassung

Die Einführung biologischer und zielgerichteter synthetischer („targeted-synthetic“) krankheitsmodifizierender Basistherapeutika hat zu mehr Spezifität in der Behandlung von Autoimmunerkrankungen geführt. Sie erfordern allerdings eine kontinuierliche oder intermittierende Verabreichung, sind mit kumulativen Risiken für Nebenwirkungen verbunden, verursachen hohe Kosten und bieten keine Heilung. Im Gegensatz dazu kann eine hoch dosierte Chemotherapie mit anschließender Transplantation autologer hämatopoetischer Stammzellen (AHSZT) lang anhaltende und therapiefreie Remissionen bei verschiedenen Autoimmunerkrankungen induzieren. Das Prinzip der AHSZT beruht auf einer Eliminierung wichtiger Komponenten des autoreaktiven immunologischen Gedächtnisses mit anschließender Neubildung

des gesamten Immunsystems. Dieser sog. „Immun-Reset“ ist mit fundamentalen Veränderungen des Immunrepertoires verbunden, die zu einer Toleranzinduktion gegenüber Selbst führen. In diesem Beitrag präsentieren wir aktuelle Indikationen der AHSZT für Autoimmunerkrankungen, basierend auf Registerdaten der Europäischen Gesellschaft für Blut- und Knochenmarktransplantation (EBMT), und diskutieren Ergebnisse aus mechanistischen Studien, die detaillierte Einblicke in die Wirkungsweise der Therapie bieten.

Schlüsselwörter

Immunrestitution · Stammzelltherapie · Immun-Reset · Stammzelltransplantation · EBMT

Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases. Current indications and mode of action, a review on behalf of the EBMT Autoimmune Diseases Working Party (ADWP)

Abstract

The recent introduction of biologic and targeted synthetic disease-modifying drugs has led to more specificity in the treatment of autoimmune diseases; however, they require continuous or intermittent administration, are associated with cumulative risks for side effects, result in high costs and provide no cure. In contrast, high-dose chemotherapy followed by transplantation of autologous hematopoietic stem cells (AH SCT) has been demonstrated to induce clinical remission in various autoimmune diseases that can persist over many years without continued maintenance therapy. The principle behind AH SCT is an elimination of important components of the autoreactive immunological memory with subsequent regeneration of the

complete immune system. Several studies have indicated that such an immune reset is associated with fundamental changes in the immune repertoire leading to an induction of tolerance against self-antigens. This article presents the current indications of AH SCT for autoimmune diseases based on the registry data of the European Society of Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and discusses the results from mechanistic studies, which provide detailed insights into the mode of action of this treatment.

Keywords

Immune reconstitution · Stem cell therapy · Stem cell transplantation · Immune reset · EBMT

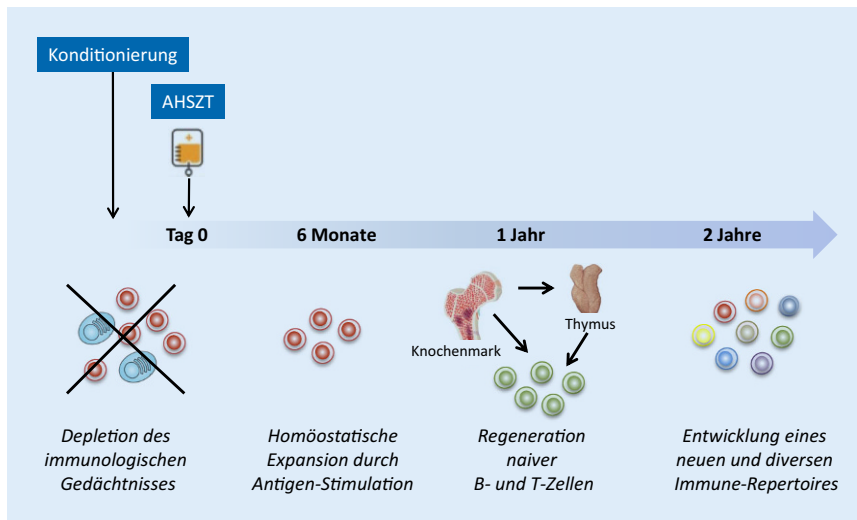


Abb. 2 ▲ Schematische Darstellung der Wirkungsweise der autologen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (AHSZT). Die immunablativ Chemotherapie führt zu einer hochgradigen Immundepletion einschließlich Eliminierung pathogener Gedächtniszellen. Während der ersten 6 Monate nach Transplantation ist eine homöostatische Expansion residueller T-Zellen nachweisbar, hauptsächlich getriggert durch Antigenstimulation im Rahmen von Infektionen oder Re-Immunsierung. Anschließend erfolgt die Regeneration naiver B-Zellen aus dem Knochenmark und naiver T-Zellen durch gesteigerte Thymopoese. Es resultiert eine Diversifizierung des Immunrepertoires als Grundlage zur Re-Induktion von Selbsttoleranz

kontinuierlich an, was den anhaltenden medizinischen Bedarf an effizienteren Therapien in einigen Indikationen oder Einzelfällen widerspiegelt.

Länder mit der größten Aktivität (AHSZT-Fälle >200) sind Italien, Großbritannien, Deutschland und Schweden, gefolgt von Spanien, Niederlanden, Polen und Frankreich (Abb. 3a). Interessanterweise gibt es deutliche Unterschiede in den Behandlungsindikationen, die auf entsprechende Studienaktivität oder individuelle Forschungsschwerpunkte einzelner Zentren zurückzuführen sind. Während in Italien, Schweden und Großbritannien die MS als Hauptindikation dominiert, gibt es in Deutschland, den Niederlanden und Frankreich eine Prädominanz in der Behandlung von Kollagenosen, insbesondere SSc.

Aus Deutschland sind seit 1994 insgesamt 309 AHSZT-Fälle im EBMT-Register erfasst (Stand Februar 2020). Zentren mit den größten Erfahrungen (>30 AHSZT) sind Tübingen, Heidelberg und Bochum, gefolgt von Würzburg, Freiburg, Berlin und Hamburg mit jeweils mehr als 20 Behandlungsfällen (Abb. 3b). Auch hier variieren die Behandlungsindikationen beträchtlich. Tübingen und Bochum sind führend in

der Behandlung von SSc, Freiburg bei Morbus Crohn, Berlin bei systemischem Lupus erythematodes (SLE), und Hamburg ist fokussiert auf die Behandlung von MS.

Immunrekonstitution bei Autoimmunerkrankungen

Die Immunrekonstitution nach AHSZT verläuft bei verschiedenen Autoimmunerkrankungen grundlegend nach gleichen Prinzipien und mit ähnlicher Dynamik und wird primär durch die Intensität der Konditionierung und vom Patientenalter beeinflusst. Allerdings ergeben sich aufgrund abweichender Immunpathogenese und unterschiedlichen Organbefalls teilweise krankheitsspezifische Aspekte in der Immunrekonstitution.

Systemischer Lupus erythematodes

Bei SLE liegen positive Resultate aus mehreren Phase-II-Studien zur Stammzelltransplantation vor, die Langzeitremissionen mit Normalisierung von Organmanifestationen und verbesserter Lebensqualität nachwiesen [26]. Studien bestätigten die Annahme einer

weitgehenden Elimination des autoreaktiven immunologischen Gedächtnisses. Dies spiegelt sich in einer kompletten Normalisierung von Serumautoantikörpern wider, einschließlich von Autoantikörpern gegen extrahierbare nukleäre Antigene [10] und Antiphospholipidantikörpern [27], die von langlebigen Plasmazellen sezerniert werden.

» Studien bestätigten die weitgehende Elimination des autoreaktiven immunologischen Gedächtnisses

Auch die pathogenen Anti-dsDNA (Doppelstrang-Desoxyribonukleinsäure)-Autoantikörper, die trotz Immunsuppression und B-Zell-Depletion bei therapieresistenten SLE-Patienten persistierten, verschwanden nach Immunablation. Erwartungsgemäß war im Knochenmark bei den untersuchten Patienten eine nahezu vollständige Depletion von CD138⁺CD38⁺ Plasmazellen nachweisbar [10], was darauf hindeutet, dass die Konditionierung mit Antithymozytenglobulin (ATG) neben den T- und B-Zellen auch Plasmazellen depletiert [28]. Mithilfe von Stimulationsassays konnte nachgewiesen werden, dass die initial nach Transplantation im Blut expandierten T-Zell-Klone spezifisch für Krankheitserreger, jedoch nicht gegen Autoepitope gerichtet waren [10]. Folgestudien wiesen eine stabile Thymusreaktivierung selbst bei älteren Patienten nach, die sich in einer Regeneration naiver CD4⁺-T-Zellen mit Markern von RTE widerspiegelte, d.h. erhöhte Konzentrationen von TRECs („T-cell receptor excision circles“) und/oder Oberflächenexpression von CD31 [10, 29]. In ähnlicher Weise war die AHSZT mit einer funktionellen Erneuerung des Treg-Kompartiments verbunden, was zu einer Normalisierung des initial eingeschränkten T-Zell-Rezeptor-Repertoires führte [30]. Darüber hinaus wurde eine Verschiebung der B-Zell-Subpopulationen vom Gedächtnisphänotyp hin zu IgD⁺CD27⁻ naiven B-Zellen nach AHSZT beobachtet, und die Expansion von CD20-CD27^{high} Plasmablasten

Tab. 1 EBMT(Europäische Gesellschaft für Blut- und Knochenmarktransplantation)-Registerdaten zur Verteilung der autologen Stammzelltransplantation zwischen 1994 und 2019 nach Indikation (n = 3279, Stand Februar 2020)

Multiple Sklerose (MS)	1615	Hämatologische Erkrankungen	128
Kollagenosen	820	Idiopathische thrombozytopenische Purpura	36
Systemische Sklerose	643	Hämolytische Anämie	29
Systemischer Lupus	118	Evan's Syndrom	26
Poly-/Dermatomyositis	19	Andere	37
Sjögren-Syndrom	4	Vaskulitis	63
Antiphospholipidsyndrom	6	Granulomatose mit Polyangiitis (GPA)	14
Andere	30	Behçet-Krankheit	13
Arthritis	191	Takayasu-Arteriitis	3
Rheumatoide Arthritis	82	Mikroskopische Polyangiitis (MPA)	3
Juvenile idiopathische Arthritis (JIA)		Polyarteriitis nodosa (PAN)	1
– Systemische JIA	63	Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)	2
– Andere JIA	18	Andere	27
– Polyartikuläre JIA	17	Andere neurologische Erkrankungen	124
Psoriasisarthritis	3	Chronisch-inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP)	57
Andere	7	Neuromyelitis optica	26
Entzündliche Darmerkrankungen	247	Myasthenia gravis	10
Morbus Crohn	201	Andere	31
Colitis ulcerosa	4	Typ-1-Diabetes mellitus	20
Andere	42	Andere	71

im Blut als Zeichen der B-Zell-Aktivierung war nach Transplantation nicht mehr nachweisbar [10]. Der Einfluss der AHSZT auf Zellen des angeborenen Immunsystems ist weniger gut untersucht. Bislang unveröffentlichte Daten zu Genexpressionsanalysen aus Berlin wiesen eine komplette Normalisierung der Typ-I-Interferon-Signatur nach, was insgesamt darauf hindeutet, dass AHSZT das Potenzial hat, das chronische autoreaktive Immunsystem bei SLE in einen naiven und selbsttoleranten Zustand zurückzusetzen.

Systemische Sklerose

Nach positiven Resultaten aus Pilotstudien demonstrierten zuletzt 3 randomisierte Studien bei SSc einen signifikanten Vorteil der AHSZT in Bezug auf Überleben, Hautfibrose, Organfunktionen und Lebensqualität im Vergleich zu monatlichem Cyclophosphamid [31]. In einer ersten französischen Kohorte wurde bei allen Patienten eine Verringerung der Anti-Topoisomerase-I-Autoantikörper-

spiegel nach AHSZT beobachtet, und die Abnahme war bei klinischen Respondern stärker ausgeprägt [32]. Allerdings wiesen Folgestudien darauf hin, dass der Abfall der Autoantikörper wesentlich geringer ausfällt als im Vergleich zu behandelten SLE-Patienten [33], was suggeriert, dass ein relevanter Anteil pathogener Plasmazellen der Immundepletion entgeht, möglicherweise weil sie in fibrotisiertem Stroma nisten, was für die Immunablation mit ATG nur eingeschränkt zugänglich ist. Die B-Zell-Rekonstitution ist gekennzeichnet durch erhöhte Knochenmarkproduktion neu erzeugter KREC+(„kappa-deleting recombination excision circles“)-naiver B-Zellen, beginnend 6 Monate nach der AHSZT [34]. Zwei unabhängige Studien konnten zusätzlich nachweisen, dass die Regeneration naiver B-Zellen zu einem Anstieg von B-regulatorischen (Breg-)Zellen führte, die höhere Interleukin-10-Spiegel im Vergleich zu vor AHSZT sezernierten [34, 35].

In ähnlicher Weise ist die T-Zell-Rekonstitution anhand verschiedener

Studiendaten durch stabile Thymusreaktivierung mit Anstieg TREC⁺ RTEs und Normalisierung des TZR-Repertoires gekennzeichnet [12]. Interessanterweise wiesen 2 unabhängige Studien nach, dass eine verzögerte Immunrekonstitution mit schlechteren klinischen Ergebnissen verbunden war. Bei Non-Respondern stieg die Anzahl der Breg- und Treg-Zellen unzureichend an, und eine hohe Überlappung des TZR-Repertoires in Zeiträumen vor und nach der Transplantation deutete darauf hin, dass die zugrunde liegenden Autoimmunprozesse bei diesen Patienten weitestgehend erhalten blieben [32, 34].

Wissenschaftliche Begleituntersuchungen zur kürzlich veröffentlichten amerikanischen multizentrischen Studie SCOT konnten anhand von Genexpressionsanalysen erstmals eine Normalisierung von krankheitsspezifischen molekularen Signaturen demonstrieren [36]. Dabei waren 2 Jahre nach Behandlungsbeginn eine signifikante Reduktion von Interferon(IFN)- α und Neutrophilenaktivität und Anstieg der zytotoxischen/NK-Zell-Aktivität im peripheren Blut bei Patienten nach AHSZT, jedoch nicht im Kontrollarm nachweisbar. Dies korrelierte mit klinischen Endpunkten; ein Rückgang der IFN- und Neutrophilenaktivität war mit einer Verbesserung der Lungenfunktion verbunden, und die Erhöhung der zytotoxischen/NK-Aktivität korrelierte mit Verbesserung der Hautfibrose [36].

Multiple Sklerose

Aufgrund positiver Resultate mehrerer Phase-II-Studien [37] und einer kürzlich veröffentlichten kontrollierten Phase-III-Studie [5] stellt die MS derzeit eine Hauptindikation zur AHSZT dar. Basierend auf der vermutlich zentralen Rolle von T-Zellen in der Immunpathogenese bei MS, steht die Untersuchung der T-Zell-Rekonstitution nach AHSZT im Fokus wissenschaftlicher Untersuchungen.

Vergleichbar mit Untersuchungen bei SLE und SSc konnte in verschiedenen Studien bei MS eine stabile Thymusreaktivierung mit Normalisierung des TZR-Repertoires nachgewiesen werden [15]. Folgestudien mit Deep-Sequenc-

ing-Analysen bestätigten, dass dabei eine nahezu vollständige Erneuerung des CD4⁺ T-Zell-Repertoires erzielt werden kann [11]. Korrelierend dazu demonstrierten detaillierte phänotypische Untersuchungen, dass die Frequenz pathogener CD4⁺T_H17-T-Zellen nach AHSZT drastisch reduziert war [13]. Gleichmaßen war eine vollständige Depletion von CD161^{high}CD8⁺ MAIT (Mukosa-assoziierte invariante T-Zellen) nachweisbar. Diese proinflammatorische Zellpopulation, die, aus der Darmschleimhaut stammend, im Blut zirkuliert und über den Homing-Rezeptor CCR6 in das Zentralnervensystem einwandern kann, wird aktuell in der Immunpathogenese bei MS diskutiert [13]. Mithilfe von Microarray-DNA-Chip-Analysen konnte später eine weitreichende Normalisierung der Expression von Genen nachgewiesen werden, die an Effektorimmunantworten beteiligt sind [38]. Auch intrathekal waren Immunmodifikationen nachweisbar. Eine kürzlich veröffentlichte Untersuchung mit „high-

throughput sequencing“ demonstrierte, dass mehr als 90 % der initial vorhandenen T-Zell-Klone im Liquor nach AHSZT verschwanden [39]. Im Gegensatz dazu persistierten oligoklonale Banden (OCB) bei 74 % von $n = 48$ Patienten nach AHSZT, wenngleich die intrathekale Immunglobulinproduktion insgesamt niedriger lag als vor Transplantation [40].

Schlussfolgerung und Ausblick

Die AHSZT hat sich in den letzten Jahren als vielversprechende Behandlungsoption bei schweren Autoimmunerkrankungen etabliert, die nicht ausreichend auf Standardtherapien ansprechen. Neben positiven Resultaten aus klinischen Studien konnte zwischenzeitlich auch der „Proof-of-Concept“ erbracht werden, dass die AHSZT ein chronisch autoreaktives Immunsystem in einen naiven und selbsttoleranten Zustand umprogrammieren und therapiefreie Langzeitremissionen bei Autoimmunerkrankungen

induzieren kann. Diese Untersuchungen unterstützen die Annahme, dass chronische Autoimmunprozesse durch pathogene Gedächtniszellen getrieben und aufrechterhalten werden, deren Elimination eine Grundvoraussetzung für zukünftige kurative Therapieansätze darstellt. Solange es nicht gelingt, das autoreaktive Gedächtnis gezielt (d.h. antigenspezifisch) zu eliminieren, stellt die Immunablation eine rationale Therapieoption für Patienten mit schweren Verlaufsformen von Autoimmunerkrankungen dar, aufgrund des anhaltenden medizinischen Bedarfs an wirksamen Therapien derzeit überwiegend bei SSc und MS.

Ein zukünftiges Ziel ist die weitere Verbesserung der Sicherheit der AHSZT, um die Indikation möglicherweise auf Patienten mit schlechter Prognose zu frühen Phasen der Erkrankung zu erweitern. Dies könnte durch Einsatz von Konditionierungsprotokollen mit reduzierter Intensität sowie verbesserter Patientenselektion durch Einbeziehung prädikti-

Hier steht eine Anzeige.

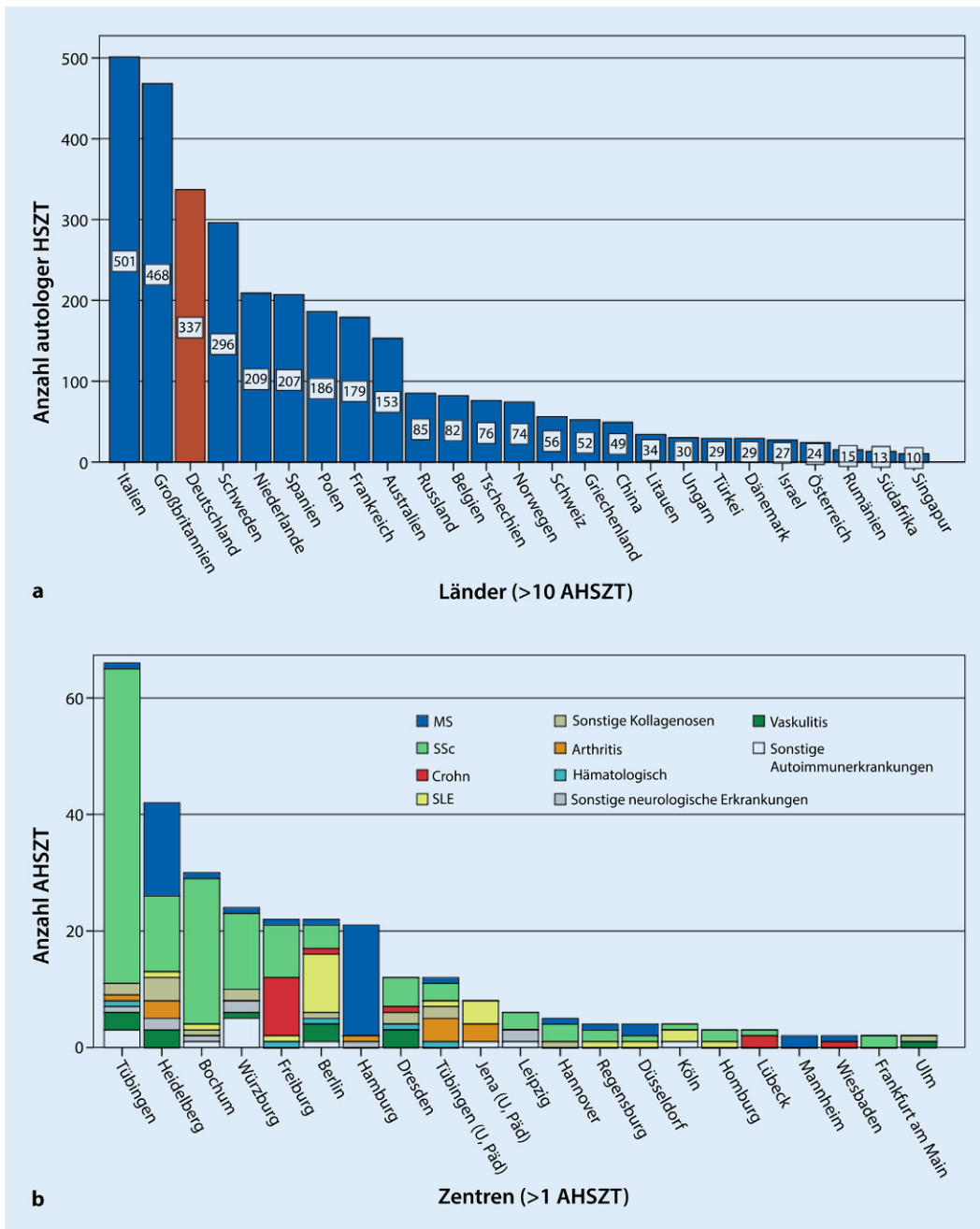


Abb. 3 ◀ Registerdaten der Europäischen Gesellschaft für Blut- und Knochenmarktransplantation (EBMT) zu Inzidenz und Indikation der autologen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (AHSZT) für Autoimmunerkrankungen zwischen 1994 und 2019. Stand Februar 2020, incompleter Datensatz für 2019. **a** Aktivität der AHSZT auf internationaler Ebene ($n = 3279$). **b** Aktivität der AHSZT nach Indikation und Behandlungszentrum in Deutschland ($n = 309$). *HSZT* hämatopoetische Stammzelltransplantation, *MS* multiple Sklerose, *Päd* Pädiatrie, *SLE* systemischer Lupus erythematoses, *SSc* systemische Sklerose, *U* Universitätsklinikum

ver Faktoren erzielt werden. Zusätzlich bleibt zu klären, inwieweit die Konditionierungsprotokolle auf erkrankungsspezifische Besonderheiten anzupassen sind. Langfristig wird der Stellenwert der AHSZT im Behandlungsalgorithmus einzelner Autoimmunerkrankungen abhängig sein von der Dynamik neu verfügbarer effizienter zielgerichteter Therapieoptionen. Studien, für die in Deutschland derzeit Patienten rekrutiert werden können, betreffen AHSZT für systemische Sklerose (NCT03444805

und NCT01895244), systemischen Lupus erythematoses (NCT00750971) und multiple Sklerose.

Fazit für die Praxis

- Aufgrund positiver Daten aus kontrollierten Studien stellen systemische Sklerose (SSc) und multiple Sklerose (MS) gegenwärtig Hauptindikationen für eine autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation (AHSZT) dar.

- Auch bei anderen schwer verlaufenden Autoimmunerkrankungen mit ungünstiger Prognose und unzureichendem Ansprechen auf Standardtherapien kann eine AHSZT in Betracht gezogen werden.
- Langzeitremissionen nach AHSZT werden erzielt durch Wiederherstellung eines naiven und selbsttoleranten Immunsystems, d. h. Immun-Reset.
- Immun-Reset nach AHSZT ist gekennzeichnet durch Elimination wichtiger

Komponenten des autoreaktiven Gedächtnisses und Regeneration naiver T- und B-Zellen.

- Die Neubildung des Immunsystems ist Grundlage zur Diversifizierung des Immunrepertoires und funktioneller Erneuerung regulatorischer Immunzellen.
- Mechanistische Studien zur AHSZT weisen darauf hin, dass chronische Autoimmunprozesse durch pathogene Gedächtniszellen getrieben und aufrechterhalten werden, deren Elimination eine Grundvoraussetzung für zukünftige kurative Therapieansätze darstellt.

Korrespondenzadresse

Dr. T. Alexander

Medizinische Klinik m.S. Rheumatologie und Klinische Immunologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin
Charitépl. 1, 10117 Berlin, Deutschland
Tobias.Alexander@charite.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. T. Alexander, M. Badoglio, J. Hennes, C. Heesen, R. Arnold, A. Radbruch, J.A. Snowden und F. Hiepe geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Snowden JA, Badoglio M, Labopin M, Giebel S, McGrath E, Marjanovic Z et al (2017) Evolution, trends, outcomes, and economics of hematopoietic stem cell transplantation in severe autoimmune diseases. *Blood Adv* 1(27):2742–2755
2. Burt RK, Shah SJ, Dill K, Grant T, Gheorghiu M, Schroeder J et al (2011) Autologous non-myeloablative haematopoietic 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
3. 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
4. Sullivan KM, Goldmuntz EA, Furst DE (2018) Autologous stem-cell transplantation for severe scleroderma. *N Engl J Med* 378(11):1066–1067
5. Burt RK, Balabanov R, Burman J, Sharrack B, Snowden JA, Oliveira MC et al (2019) Effect of nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation vs continued disease-modifying therapy on disease progression in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA* 321(2):165–174
6. Greco R, Labopin M, Badoglio M, Veys P, Furtado Silva JM, Abinun M et al (2019) Allogeneic HSCT for autoimmune diseases: a retrospective study from the EBMT ADWP, IEWP, and PDWP working parties. *Front Immunol* 10:1570
7. Ikehara S, Good RA, Nakamura T, Sekita K, Inoue S, Oo MM et al (1985) Rationale for bone marrow transplantation in the treatment of autoimmune diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 82(8):2483–2487
8. van Bekkum DW, Bohre EP, Houben PF, Knaan-Shanzer S (1989) Regression of adjuvant-induced arthritis in rats following bone marrow transplantation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 86(24):10090–10094
9. van Bekkum DW (2002) Experimental basis of hematopoietic stem cell transplantation for treatment of autoimmune diseases. *J Leukoc Biol* 72(4):609–620
10. Alexander T, Thiel A, Rosen O, Massenkeil G, Sattler A, Kohler S et al (2009) Depletion of autoreactive immunologic memory followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with refractory SLE induces long-term remission through de novo generation of a juvenile and tolerant immune system. *Blood* 113(1):214–223
11. Muraro PA, Robins H, Malhotra S, Howell M, Phippard D, Desmarais C et al (2014) T cell repertoire following autologous stem cell transplantation for multiple sclerosis. *J Clin Invest* 124(3):1168–1172
12. Farge D, Arruda LC, Brigant F, Clave E, Douay C, Marjanovic Z et al (2017) Long-term immune reconstitution and T cell repertoire analysis after autologous hematopoietic stem cell transplantation in systemic sclerosis patients. *J Hematol Oncol* 10(1):21
13. Abrahamsson SV, Angelini DF, Dubinsky AN, Morel E, Oh U, Jones JL et al (2013) Nonmyeloablative autologous haematopoietic stem cell transplantation expands regulatory cells and depletes IL-17 producing mucosal-associated invariant T cells in multiple sclerosis. *Brain* 136(Pt 9):2888–2903
14. Arruda LCM, Lima-Junior JR, Clave E, Moraes DA, Douay C, Fournier I et al (2018) Homeostatic proliferation leads to telomere attrition and increased PD-1 expression after autologous hematopoietic SCT for systemic sclerosis. *Bone Marrow Transplant* 53(10):1319–1327
15. Muraro PA, Douek DC, Packer A, Chung K, Guenaga FJ, Cassiani-Ingoni R et al (2005) Thymic output generates a new and diverse TCR repertoire after autologous stem cell transplantation in multiple sclerosis patients. *J Exp Med* 201(5):805–816
16. Alexander T, Samuelson C, Daikeler T, Hennes J, Akil M, Skagerlind L et al (2019) Autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) for anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis: a retrospective survey of patients reported to European society for blood and marrow transplantation (EBMT) registry. *Bone Marrow Transplant*. <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0763-2>
17. Hennes J, Oliveira MC, Labopin M, Badoglio M, Scherer HU, Del Papa N et al (2020) Autologous stem cell transplantation for progressive systemic sclerosis: a prospective non-interventional study from the European society for blood and marrow transplantation autoimmune disease working party. *Haematologica*. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.230128>
18. Brierley CK, Castilla-Llorente C, Labopin M, Badoglio M, Rovira M, Ricart E et al (2018) Autologous haematopoietic stem cell transplantation for Crohn's disease: a retrospective survey of long-term outcomes from the European society for blood and marrow transplantation. *J Crohns Colitis* 12(9):1097–1103
19. Tappenden P, Wang Y, Sharrack B, Burman J, Kazmi M, Saccardi R et al (2019) Evaluating the clinical effectiveness of autologous haematopoietic stem cell transplantation versus disease-modifying therapy in multiple sclerosis using a matching-adjusted indirect comparison: an exploratory study from the autoimmune diseases working party (ADWP) of the European society of Bone and marrow transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant*. <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0747-2>
20. Snowden JA, Saccardi R, Allez M, Ardizzone S, Arnold R, Cervera R et al (2012) Haematopoietic SCT in severe autoimmune diseases: updated guidelines of the European group for blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 47(6):770–790
21. Alexander T, Bondanza A, Muraro PA, Greco R, Saccardi R, Daikeler T et al (2015) SCT for severe autoimmune diseases: consensus guidelines of the European society for blood and marrow transplantation for immune monitoring and biobanking. *Bone Marrow Transplant* 50(2):173–180
22. Farge D, Burt RK, Oliveira MC, Mousseaux E, Rovira M, Marjanovic Z et al (2017) Cardiopulmonary assessment of patients with systemic sclerosis for hematopoietic stem cell transplantation: recommendations from the European society for blood and marrow transplantation autoimmune diseases working party and collaborating partners. *Bone Marrow Transplant* 52(11):1495–1503
23. Snowden JA, Panes J, Alexander T, Allez M, Ardizzone S, Dierickx D et al (2018) Autologous haematopoietic stem cell transplantation (AHSZT) in severe Crohn's disease: a review on behalf of ECCO and EBMT. *J Crohns Colitis* 12(4):476–488
24. Jessop H, Farge D, Saccardi R, Alexander T, Rovira M, Sharrack B et al (2019) General information for patients and carers considering haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) for severe autoimmune diseases (ADs): a position statement from the EBMT autoimmune diseases working party (ADWP), the EBMT nurses group, the EBMT patient, family and donor committee and the joint accreditation committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Bone Marrow Transplant* 54(7):933–942
25. Sharrack B, Saccardi R, Alexander T, Badoglio M, Burman J, Farge D et al (2020) Autologous haematopoietic stem cell transplantation and other cellular therapy in multiple sclerosis and immune-mediated neurological diseases: updated guidelines and recommendations from the EBMT autoimmune diseases working party (ADWP) and the joint accreditation committee of EBMT and ISCT (JACIE). *Bone Marrow Transplant* 55(2):283–306
26. de Silva NL, Seneviratne SL (2019) Haematopoietic stem cell transplantation in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Allergy Asthma Clin Immunol* 15:59
27. Statkute L, Traynor A, Oyama Y, Young K, Verda L, Krosnjak N et al (2005) Antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus

- treated by autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 106(8):2700–2709
28. Zand MS, Vo T, Pellegrin T, Felgar R, Liesveld JL, Ifthikharuddin JJ et al (2006) Apoptosis and complement-mediated lysis of myeloma cells by polyclonal rabbit antithymocyte globulin. *Blood* 107(7):2895–2903
 29. Wada H, Terasako K, Kamiya Y, Sato M, Kimura SI, Okuda S et al (2011) Immune recovery after autologous PBSC transplantation without in vitro graft manipulation for refractory systemic lupus erythematosus. *Bone Marrow Transplant* 46(11):1450–1454
 30. Alexander T, Sattler A, Templin L, Kohler S, Gross C, Meisel A et al (2013) Foxp3+ Helios+ regulatory T cells are expanded in active systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 72(9):1549–1558
 31. Del Papa N, Pignataro F, Zaccara E, Maglione W, Minniti A (2018) Autologous hematopoietic stem cell transplantation for treatment of systemic sclerosis. *Front Immunol* 9:2390
 32. Farge D, Henegar C, Carmagnat M, Daneshpouy M, Marjanovic Z, Rabian C et al (2005) Analysis of immune reconstitution after autologous bone marrow transplantation in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 52(5):1555–1563
 33. Henes J, Glaeser L, Kotter I, Vogel W, Kanz L, Klein R (2017) Analysis of anti-topoisomerase I antibodies in patients with systemic sclerosis before and after autologous stem cell transplantation. *Rheumatology (Oxford)* 56(3):451–456
 34. Arruda LCM, Malmegrim KCR, Lima-Junior JR, Clave E, Dias JBE, Moraes DA et al (2018) Immune rebound associates with a favorable clinical response to autologous HSCT in systemic sclerosis patients. *Blood Adv* 2(2):126–141
 35. Gernert M, Tony HP, Schwaneck EC, Gadeholt O, Schmalzing M (2019) Autologous hematopoietic stem cell transplantation in systemic sclerosis induces long-lasting changes in B cell homeostasis toward an anti-inflammatory B cell cytokine pattern. *Arthritis Res Ther* 21(1):106
 36. Assassi S, Wang X, Chen G, Goldmuntz E, Keyes-Elstein L, Ying J et al (2019) Myeloablation followed by autologous stem cell transplantation normalizes systemic sclerosis molecular signatures. *Ann Rheum Dis* 78(10):1371–1378
 37. Muraro PA, Martin R, Mancardi GL, Nicholas R, Sormani MP, Saccardi R (2017) Autologous haematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 13(7):391–405
 38. de Paula ASA, Malmegrim KC, Panepucci RA, Brum DS, Barreira AA, Carlos Dos Santos A et al (2015) Autologous haematopoietic stem cell transplantation reduces abnormalities in the expression of immune genes in multiple sclerosis. *Clin Sci (Lond)* 128(2):111–120
 39. Harris KM, Lim N, Lindau P, Robins H, Griffith LM, Nash RA et al (2020) Extensive intrathecal T cell renewal following hematopoietic transplantation for multiple sclerosis. *JCI Insight*. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.127655>
 40. Larsson D, Akerfeldt T, Carlson K, Burman J (2019) Intrathecal immunoglobulins and neurofilament light after autologous haematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. *Mult Scler*. <https://doi.org/10.1177/1352458519863983>

Kein erhöhtes Risiko für Rheumatoide Arthritis durch antihormonelle Brustkrebs-Therapie

Brustkrebs-Patientinnen haben kein erhöhtes Risiko, an Rheumatoider Arthritis (RA) zu erkranken. Zu diesem Schluss kommt jetzt eine schwedische Kohortenstudie. Die antihormonelle Therapie mit Tamoxifen oder Aromatasehemmern stand im Verdacht das Risiko für RA zu erhöhen. Dieser Zusammenhang konnte durch die Studie widerlegt werden. Die Wissenschaftler des Karolinska Institutet Stockholm bestätigen außerdem frühere Studien, dass bei Frauen mit RA das Risiko reduziert ist, später an Brustkrebs zu erkranken. Die Europäische Rheumaliga (European League against Rheumatism, EULAR) erklärt diese Erkenntnisse zu einer wichtigen Information für die zukünftige Patientenberatung.

Frühere Studien berichten von einem erhöhten Krebsrisiko bei rheumatischen Erkrankungen. Dies gilt aber nicht für alle Krebsarten: „Interessanterweise zeigen vergangene Studien ein reduziertes Brustkrebsrisiko bei Frauen mit RA“, erklärt EULAR-Kongresspräsident Professor Dr. Iain B. McInnes aus Glasgow, Schottland. Frühere Studien haben gezeigt, dass die antihormonelle Therapie mit Tamoxifen oder Aromatasehemmern, die bei Frauen mit Brustkrebs eingesetzt wird, mit einem häufigeren Auftreten von Gelenkschmerzen einhergeht. Ob sie jedoch auch zu einer eindeutigen RA führen können, blieb umstritten.

In einer bundesweiten schwedischen Kohorten-Studie sind Wissenschaftler nun der Frage nachgegangen, ob es einen Zusammenhang zwischen Brustkrebs, einer antihormonalen Therapie und RA gibt. Hjalmar Wadström, Doktorand am Karolinska Institutet Stockholm, hat dazu 15.921 Frauen identifiziert, bei denen zwischen 2006 und 2016 RA diagnostiziert wurde. Die Daten wurden mit Brustkrebsrisikofaktoren in Verbindung gebracht und das Risiko von Brustkrebs bei Frauen mit RA und das RA-Risiko bei Frauen mit Brustkrebs wurde untersucht. Diese wurden dann mit einer von Alter und Geschlecht gleich strukturierten Kontrollgruppe verglichen. Das Ergebnis: Das Brustkrebsrisiko für Frauen mit RA war geringer als für Frauen mit gesunden Gelenken. Außerdem wurde kein Zusammenhang zwischen einer antihormonalen Brustkrebsprophylaxe und späterer RA gefunden.

„Unsere Untersuchungen zeigen, dass das Brustkrebsrisiko bei RA zwar verringert ist, dieser Zusammenhang jedoch nicht ohne weiteres durch herkömmliche Risikofaktoren für Brustkrebs erklärt werden kann“, fasst Wadström die Ergebnisse der Kohortenstudie

zusammen. „Auch der Einsatz einer antihormonellen Therapie bei Brustkrebs scheint das Risiko für eine RA nicht zu erhöhen“, ergänzt Wadström und schlussfolgert mit Bezug auf frühere Studien, dass die RA-Erkrankung in der klinischen Praxis wahrscheinlich nur einen begrenzten Einfluss auf die Krebsentwicklung gehabt hat.

„Wir wissen jetzt, dass Brustkrebs bei Patientinnen mit RA seltener vorkommt und dass Tamoxifen- und Aromatasehemmer im Hinblick auf das Risiko einer zukünftigen RA zumindest in dem ersten beobachteten Zeitraum sicher zu sein scheinen – das sind wichtige Informationen für die Patientenberatung“, erklärt EULAR Scientific Chair Professor Dr. John Isaacs von der Newcastle University, UK. „Trotzdem sollten sich alle Patienten mit einer symptomatischen Rheuma-Erkrankung regelmäßig einem ihrem Alter angemessenen Tumorscreening unterziehen.“

Originalpublikation:

Wadström H, Pettersson A, Smedby KE, et al. Risk of breast cancer before and after rheumatoid arthritis, and the impact of hormonal factors. *Ann Rheum Dis* 2020; 79:581–586.

www.eular.org