Allogene mesenchymale Stammzelltransplantation bei schwerer Manifestation von systemischen Lupus erythematos

Sabine Adler

Helios Klinikum Erfurt, Erfurt, Deutschland

Abstract aus Wen L, Labopin M, Badoglio M, et al.: Prognostic factors for clinical response in systemic lupus erythematosus patients treated by allogeneic mesenchymal stem cells. *Stem Cells Int.* 2019;2019:7061408.

Keywords

Systemic lupus erythematosus (SLE) · allogeneic bone marrow-derived transplant · umbilical cord-derived mesenchymal stem cell transplant

Abstract

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease with a broad range of clinical manifestations and a heterogeneous disease course. There is no cure for SLE, but current standard pharmacotherapies can improve disease prognosis in most patients. However, some patients are refractory to conventional treatments and require alternative treatment options. The present study is aimed at identifying predictors of clinical response to allogeneic bone marrow-derived or umbilical cord-derived mesenchymal stem cell (BM-/UC-MSC) transplant in SLE. All adult patients identified in the Nanjing database with an SLE Disease Activity Index (SLEDAI) score ≥ 8 at baseline that had undergone MSC transplant and who had at least 1 year of follow-up after one

or two successive intravenous injections of allogeneic BM-/UC-MSCs (1 million/kg) were analyzed. SLE symptoms and SLEDAI were assessed at baseline and during follow-up to determine low disease activity (LDA) and clinical remission (CR) at 1, 3, 6, and 12 months. Sixty-nine patients were included in the study, with a median (range) SLEDAI of 13 (8–34) at baseline. Among the 69 patients, 40 (58%) achieved LDA and 16 (23%) achieved CR with a SLEDAI of 9 (4–20), 8 (0–16), 6 (0–18), and 5 (0–18) after 1, 3, 6, and 12 months, respectively. Older age ($p = 0.006$) and no arthralgia/arthritis at baseline ($p = 0.03$) were associated with a higher rate of LDA. Achieving CR was associated with older age ($p = 0.033$), no arthralgia/arthritis at baseline ($p = 0.001$), and no prior use of cyclophosphamide ($p = 0.003$) or hydroxychloroquine ($p = 0.016$). Future studies using unique immunosuppressive regimens and allogeneic MSC sources will further elucidate determinants of clinical response to MSC transplant in SLE.

© 2019 Lihui Wen et al.

Transfer in die Praxis

Hintergrund

Zur Problematik der Therapie des systemischen Lupus erythematoses (SLE) beschreiben die Kolleginnen und Kollegen in der vorliegenden Arbeit retrospektiv die Kohortendaten einer SLE-Patientengruppe nach einer allogenen mesenchymalen Stammzelltransplantation (MSC). Von besonderem Interesse ist diese Arbeit u.a. deswegen, da asiatische Patienten in der Regel schwerere SLE-Manifestationen als auch -Verläufe zeigen, sodass eine forcierte Immunsuppression notwendig wird. Da die Stammzelltransplantation selber ebenfalls mit einem erhöhten Sterblichkeitsrisiko behaftet ist, sollte die Patientenauswahl sehr dezidiert erfolgen. Somit ist es wichtig zu wissen, wer überhaupt von dieser invasiven und intensiven Therapie profitieren kann. Die Prognosedaten für ein gutes klinisches Ansprechen 1 Jahr nach der MSC werden hier dargestellt.

Ergebnisse der Studie

Die Studienpatienten waren im Mittel 32 Jahre alt (Range von 20–54 Jahren), zeigten eine mittlere Krankheitsdauer von 2–264 Monaten und hatten im Rahmen einer hohen Krankheitsaktivität bereits vorgängige, allerdings nicht ansprechende Therapien erhalten. Hierzu zählten Cyclophosphamid, Mycophenolat, Leflunomid und/oder dauerhafte Prednisolondosen über 20 mg/d. Die Studientherapie bestand in einer Konditionierung mittels Cyclophosphamid und einer anschließenden ein- oder zweimaligen Gabe mesenchymaler Stammzellen, gewonnen aus entweder Nabelschnur- oder Knochenmarkspende. Allerdings konnte bei 27/69 Patienten keine Induktion vorgenommen werden, da bereits eine schwere Ausgangssituation vorgelegen hat – diese wird jedoch nicht näher beschrieben. Die eventuelle zweite Gabe war abhängig von einem unzureichenden Therapieansprechen oder einer erneuten Krankheitsaktivität innerhalb von 30 Tagen nach der ersten Gabe und fand bei insgesamt 24/69 Patienten statt.

In die Verlaufsbeurteilung wurden sowohl klinische als auch serologische Parameter zur Beurteilung der Krankheitsaktivität einbezogen sowie die Notwendigkeit einer immunsuppressiven Medikation.

Gutes Ansprechen über 12 Monate nach MSC bei der Mehrheit der Patienten

Eine mindestens 1-jährige Nachbeobachtung erbrachte hierbei folgende Erkenntnisse:

Die meisten Patienten (40/69) konnten eine niedrige Krankheitsaktivität erreichen, wobei diese bei 34/40 Patienten über 1 Jahr erhalten werden konnte. Eine klinische Remission gelang jedoch nur bei 16/69 Patienten, konnte aber dann bei 14/16 Patienten über den Beobachtungszeitraum beibehalten werden. Die übrigen 29/69 Patienten zeigten jedoch kein Ansprechen.

Bezüglich der Prädiktoren wurden die Gruppen der Patienten mit niedriger Krankheitsaktivität denen mit kompletter Remission gegenübergestellt. Hierbei zeigte sich, dass Patienten mit klinischer Remission weniger häufig Cyclophosphamid oder Hydroxychloroquin erhalten hatten, zumeist älter waren und bei Krankheitsbeginn keine Zeichen einer Gelenkaktivität zeigten. Es bestand jedoch kein Einfluss auf den Outcome der Krankheitsaktivität aufgrund von Vorliegen oder Abwesenheit von Biomarkern wie der Doppelstrang-DNS, kardiopulmonaler Affektion, vorgängiger Glucocorticoidmedikation, Induktion durch Cyclophosphamid, der Quelle der Stammzellen oder einer zweiten Injektion von Stammzellen.

Fazit für die Praxis

Die Studie beschreibt ein insgesamt gutes Ansprechen auf MSC von SLE-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität und fehlendem oder unzureichendem Ansprechen auf vorgängige potente Immunsuppressiva. Angemerkt werden muss jedoch zum einen, dass die Krankheitsdauer ein breites Spektrum einnimmt und somit eine therapierefraktäre Situation bei Patienten mit einer Dauer von z.B. wenigen Monaten schwer verständlich scheint. Zum anderen sind Daten zur Patientensicherheit dieser Therapie nicht genannt worden. Auch die Gruppe der Patienten ohne Ansprechen sollte einer genaueren Analyse unterzogen werden.

Somit bleibt zwar ein mögliches Ansprechen auf eine MSC bei SLE mit schwerem Verlauf zu verzeichnen, dennoch bleiben Fragen und Wissenslücken unter anderem bezüglich einer dauerhaften Basisimmunsuppression nach MSC offen, die durch künftige randomisierte Studien adressiert werden sollten.

Kontaktadresse: PD Dr. Sabine Adler, Fachbereich Gastroenterologie/Hepatologie, Endokrinologie/Diabetologie, Rheumatologie, Helios Klinikum Erfurt, Nordhäuser Straße 74, 99089 Erfurt, Deutschland, sabine.adler@helios-gesundheit.de