

## Stammzelltransplantation bei Systemsklerose

### Einleitung

Die Systemsklerose kann unter den Betroffenen sehr unterschiedlich verlaufen, gilt aber als eine schwierig zu behandelnde Erkrankung. Bis vor kurzem gab es trotz einiger Fortschritte in Bezug auf die Besserung einzelner Organkomplikationen keine Therapieform, die die Erkrankung in ihrer Ursache wirksam behandeln konnte.

Drei großangelegte Studien in den USA und Europa haben nun auf dem höchsten wissenschaftlichen Niveau belegt, dass die sogenannte autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation eine Therapieform ist, von der bestimmte Patienten mit schwerer Systemsklerose eindeutig profitieren können. Die bewiesenen Vorteile dieser neuen Therapieform beschränken sich nicht nur auf eine Verhinderung weiterer Verschlechterung durch Stoppen der Krankheitsaktivität und Verminderung der Mortalität durch die Systemsklerose, sondern erstrecken auch auf eine gegenüber anderen Therapieformen vorteilhafte Besserung der Hautkomplikationen und sogar einer Besserung der Lungenbeteiligung (Lungenfibrose). Dies hat dazu geführt, dass die Europäische Fachorganisation für Rheumatologie die Stammzelltransplantation nun auch offiziell für bestimmte Patienten mit Systemsklerose in Betracht zieht.

### Was ist die hämatopoetische Stammzelltransplantation und wie wird sie durchgeführt?

Die Stammzelltransplantation wurde vor einigen Jahrzehnten entwickelt, um bestimmte Formen von Blutkrebs zu behandeln. Im Laufe der Zeit wurde die Therapie auch zunehmend angewendet, um Patienten mit schweren Autoimmunerkrankungen zu heilen. Weltweit wurde die Behandlung bei mehreren Tausend Patienten mit Autoimmunerkrankungen durchgeführt. Erfahrungen bei Systemsklerose gibt es schon lange, in letzter Zeit werden aufgrund der positiven Daten aber zunehmend häufig Patienten mit Systemsklerose transplantiert.

Es handelt sich bei der Stammzelltransplantation um eine komplexe Prozedur. Ziel ist es, das körpereigene, die Krankheit verursachende Immunsystem durch eine zeitlich befristete, jedoch relative hochdosierte Immunsuppression herunterzufahren und dem Körper eigene Immunzellvorläufer zu spenden (zu "transplantieren"), damit sich hieraus ein neues Immunsystem entwickeln kann, welches dann dauerhaft und ohne jegliche weitere Medikamente die Autoimmunerkrankung in Schach hält.

In einem ersten Schritt der Stammzelltransplantation wird dem Patienten eine Infusion mit einem bestimmten Medikament (Cyclophosphamid) verabreicht, welche einerseits bereits das Immunsystem bremst, andererseits aber auch Blut-Stammzellen aus dem Knochenmark ins Blut mobilisiert, von wo sie mit einem dialyseähnlichen Gerät aus dem Blut eingesammelt werden können. Nach diesem Sammlungsschritt werden die Stammzellen zunächst eingefroren und der Körper kann sich im Laufe von ungefähr 4 Wochen erholen.

Im zweiten Schritt wird der Patient dann nach einigen Wochen im Spital stationär aufgenommen. Der Patient bekommt dann erneut intravenöse Medikamente, dieses Mal ebenfalls Cyclophosphamid, jedoch in höherer Dosis, sowie sogenanntes Antithymozytenglobulin. Das Antithymozytenglobulin zerstört die Immunzellen welche für die Infektabwehr wichtig sind, sich aber bei der Systemsklerose gegen den eigenen Körper richten. Durch diese Medikamente wird der Körper somit sehr infektanfällig. Zum Schutz vor Infektionen muss der Patient daher für zwei bis drei Wochen im Spital in einem sehr sauberen Zimmer isoliert werden.

Unmittelbar nach dem zweiten Schritt bekommt der Patient dann aber die zuvor von seinem Blut eingesammelten Stammzellen als Infusion zurück. Dies ist der sogenannte „Transplantationsschritt“. Fachleute sprechen hier von einer sogenannten autologen hämatopoetischen Stamm-

zelltransplantation weil die infundierten Zellen vom Körper des Patienten stammen ("autolog") und weil es sich um blutbildende und nicht andere Stammzellen handelt ("hämatopoetisch") Die Stammzellen finden nach der Infusion zurück in die Blut bildenden Organe, von wo sie in der Lage sind ein neues Immunsystem aufzubauen welches dann – im Idealfall – dauerhaft in der Lage ist einen neuen Ausbruch der Sklerodermie und auch Infektionen kompetent zu verhindern. Die ersten 7 bis 10 Tage nach dem zweiten Schritt sind besonders gefährlich, bis die transplantierten Stammzellen sich ausreichend vermehrt haben; nach ca. 3-4 Wochen kann der Patient das Spital dauerhaft verlassen.

### **Welchen Nutzen kann der Patient von der hämatopoetischen Stammzelltransplantation erwarten?**

Der Effekt der Stammzelltransplantation ist nun in mehreren Studien exzellent belegt. Die Haut der Patienten bessert sich deutlich, auch die Lungenfunktion, die Patienten bekommen wieder besser Luft, die Lebensqualität steigt. Auch die Entzündung der kleinen Gefäße ist an verschiedenen Organen rückläufig, einmal verlorene Kapillaren bilden sich sogar wieder zurück. Die Besserung beginnt meistens unmittelbar dem ersten Schritt der Stammzelltransplantationsprozedur und setzt sich im Lauf der Monate bis Jahre meist ohne jegliche weitere Medikamente fort. Ganz wesentlich ist auch, dass die Studien einen eindeutigen Rückgang der durch die Systemsklerose verursachten Mortalität verursacht, die Patienten mit Stammzelltransplantation also längerfristig weniger häufig und weniger schnell sterben, als ohne Stammzelltransplantation.

### **Welche Risiken hat die Stammzelltransplantation?**

Die Stammzelltransplantation ist keine risikofreie Therapie, man kann sogar durch diese Therapie sterben. Insbesondere in den ersten 2 Wochen nach dem zweiten Schritt können Infektionen auftreten, auch wurden tödliche Herzrhythmusstörungen unmittelbar nach Beginn der Therapie berichtet. Insgesamt wird die therapiebedingte Mortalität bei etwa 8% der behandelten Patienten berichtet. Überlebt der Patient die ersten wenigen Wochen nach der Prozedur, dann hat er jedoch gegenüber Patienten deren Sklerodermie anders behandelt wird einen eindeutigen Überlebensvorteil. Dieser Vorteil macht langfristig die Risiken der Stammzelltransplantation bei weitem statistisch wett.

Bei etwas weniger als einem Drittel der transplantierten Patienten können sich nach anfänglicher Besserung im Verlaufe der Jahre nach Transplantation erneut Zeichen der Systemsklerose einstellen, bei etwa 10% der transplantierten Patienten kann das transplantierte Immunsystem auch andere Autoimmunerkrankungen auslösen.

Bei Frauen kann die Stammzelltransplantation zur Menopause führen, die Symptome können durch Hormonersatz gemildert werden. Bei beiden Geschlechtern kann es durch die bei der Stammzelltransplantation verwendeten Medikamente zu einer dauerhaften Unfruchtbarkeit kommen. Es besteht aber die Möglichkeit vor der Transplantation sowohl männlichen Samen, als auch Eierstockgewebe im Gefrierschrank zur Realisierung eines späteren Kinderwunsches aufzubewahren.

### **Welche Patienten sind für die Stammzelltransplantation geeignet?**

Aus den oben genannten Ausführungen ist klar, dass der Nutzen der Stammzelltransplantation gegen ihre Risiken abgewogen werden muss. Die Patienten bei denen primär eine Transplantation erwogen werden sollte, sollten eine schwere Sklerodermie mit diffusem Hautbefall haben. Die inneren Organe sollten aber noch nicht sehr schwer betroffen sein, damit der Körper genügend Reserven hat, die Komplikationen der Stammzelltransplantation zu meistern. Aus demselben Grund sollten die Patienten auch nicht älter als 65 bis 70 Jahre alt sein.

Die ärztliche Verantwortung (und Kunst) ist es also die Patienten zu identifizieren bei denen die Systemsklerose eine so ungünstige Prognose hat, dass die Risiken der Stammzelltransplantation gerechtfertigt sind. Auf der anderen Seite sollte die Entscheidung zur Transplantation früh getroffen werden, damit die Erkrankung noch nicht so weit fortgeschritten ist, dass der Körper so geschwächt ist, dass man nicht mehr transplantieren kann. Somit sollten Patienten mit schwerer Systemsklerose oder ungünstiger Prognose frühzeitig, das heißt innerhalb der ersten Monate nach Ausbruch der Systemsklerose, in einem in der Stammzelltransplantation erfahrenen Zentrum zur Beratung vorgestellt werden. Das Unispital Basel ist weltweiter Pionier in der Stammzelltransplantation sowohl bei Formen von Blutkrebs, als auch und insbesondere bei der Systemsklerose. Wichtig ist auch eine profunde klinische Untersuchung und einen umfassenden Check aller Organsysteme um sicherzustellen, dass die Stammzelltransplantation durchgeführt werden kann und risikoarm verläuft.

## **Zusammenfassung**

- ✓ Die autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation ist momentan die einzige Therapieform, von der auf höchstem wissenschaftlichen Niveau gezeigt wurde, dass sie das Überleben der Patienten mit Systemsklerose verbessert und schwerwiegende Organkomplikationen (wie z.B. Haut- und Lungenbefall) entscheidend bessert.
- ✓ Nach erfolgreicher Stammzelltransplantation benötigt ein Großteil der Patienten keine weitere Therapie der Systemsklerose.
- ✓ Patienten älter als 70 Jahre und Patienten mit schwerem Organbefall der Systemsklerose sind nicht mehr transplantierbar.
- ✓ Die Stammzelltransplantation ist keine risikofreie Therapie.
- ✓ Kandidaten für die Transplantation haben eine diffuse Systemsklerose, also einen Hautbefall der sich auch auf die Oberarme und den Rumpf erstreckt. Sie sollten frühzeitig in einem Sklerodermiezentrum mit Erfahrung in hämatopoetischer Stammzelltransplantation vorgestellt werden und bezüglich Nutzen und Risiken zu beraten werden.

## **Prof. Dr. Ulrich A. Walker**

Leitender Arzt  
Abteilung Rheumatologie  
Unispital Basel

*Dezember 2017*