

Autolog blodstamcellstransplantation vid multipel skleros

Autolog blodstamcellstransplantation (AHSCT), dvs transplantation av patientens egna blodstamceller eller ”högdosbehandling med stamcellstöd”, är rutinbehandling vid maligna blodsjukdomar, framför allt vid lymfom och myelom. Metoden kan även innebära remission av vissa autoimmuna sjukdomar, och används därför idag framför allt vid MS, systemisk skleros och Crohns sjukdom. I denna artikel ger docent **Hans Hägglund**, överläkare och verksamhetschef vid Akademiska sjukhuset i Uppsala, en beskrivning av denna metod som behandling vid MS.

Trots den snabba utvecklingen av nya och effektiva läkemedel vid MS,¹ finns det patienter som inte svarar på eller tolererar dessa läkemedel. För denna patientgrupp med aggressiv och skovvis förlöpande sjukdom samt kort sjukdomsduration kan autolog blodstamcellstransplantation (AHSCT) vara ett behandlingsalternativ. Den första transplantationen i Sverige vid svår MS utfördes 2004 vid Akademiska sjukhuset i Uppsala. Patienten var en 30-årig kvinna med mycket hastigt förlöpande MS, med frekventa skov och snabb funktionsnedsättning. Idag, tio år senare har patienten två barn och är åter i fullt arbete. Hon är helt symtomfri och undersökning med magnetkamera visar inga tecken på sjukdomsaktivitet. I Sverige utförs AHSCT vid samtliga universitetssjukhus; hittills har majoriteten av

behandlade MS-patienter transplanterats på Akademiska sjukhuset och Karolinska universitetssjukhuset. Sverige är det land i Europa som utför flest antal transplantationer vid MS per miljon invånare. Nyligen publicerades en uppmärksammat svensk sammanställning av de lovande resultaten efter AHSCT vid MS.²

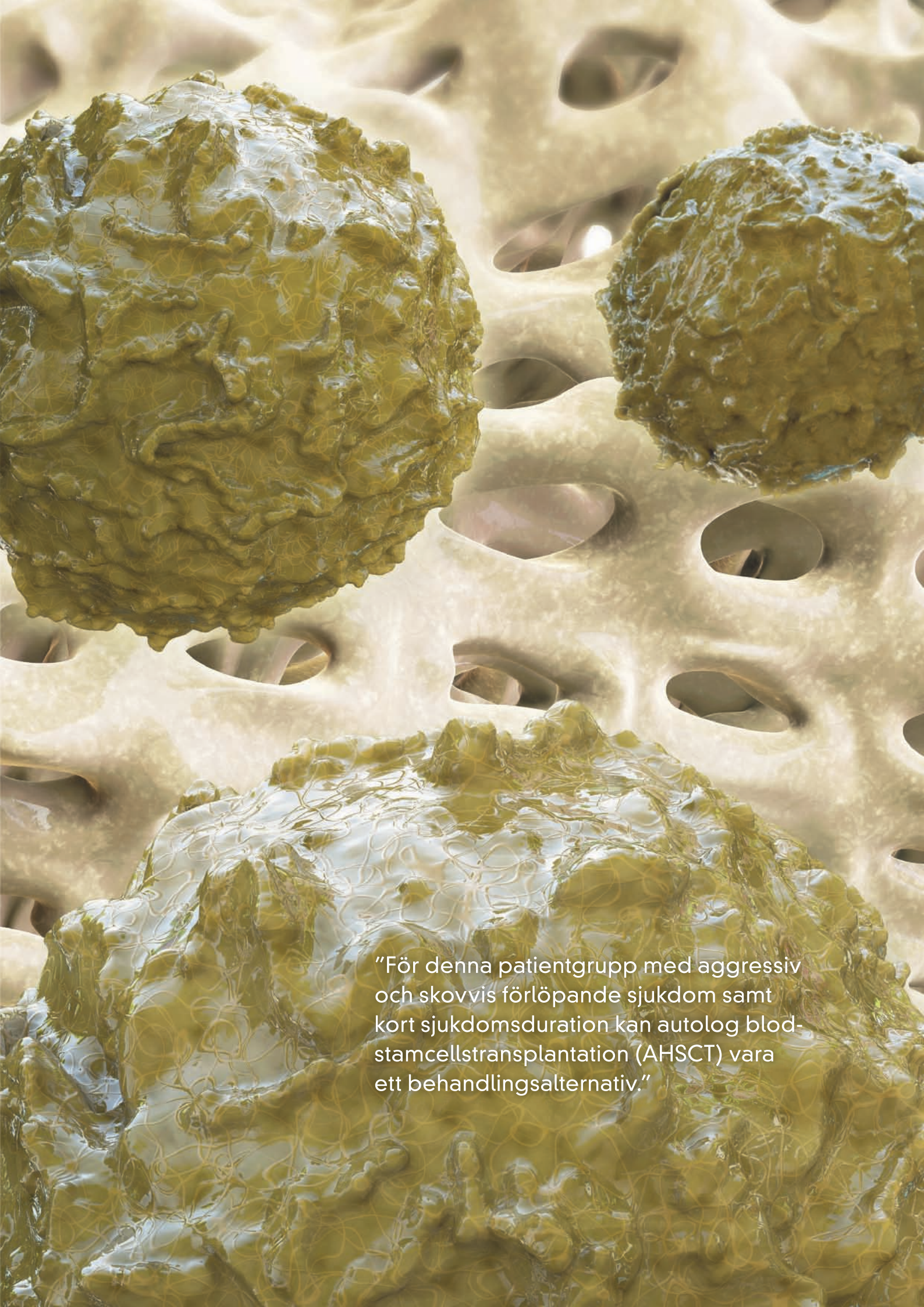
AUTOLOG BLODSTAMCELLSTRANSPLANTATION

Den europeiska blod- och benmärgstransplantationsgruppen (EBMT) har publicerat riktlinjer för indikationer vid autolog och allogen blodstamcellstransplantation.³ I denna beskrivs bland annat rekommendationer för transplantationsindikation vid autoimmun sjukdom, olika mobiliserings- och konditioneringsprotokoll samt risker och hälso-

ekonomiska överväganden. En sammanfattning av transplantationsproceduren ges nedan.

STAMCELLSMOBILISERING OCH SKÖRD

All blodbildning utgår från hematopoietiska stamceller i benmärgen, vilka kräver specifika tillväxtfaktorer för att dela sig och differentiera till mogna blodceller. Blodstamceller för AHSCT skördades tidigare från benmärgen med multipla aspirationer under generell eller regional anestesi. Sedan i början av 1990-talet används tillväxtfaktorn granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF) ensamt eller i kombination med cytostatika för att mobilisera blodstamceller från benmärgen ut i blodbanan. Efter mobilisering skördas blodstamcellerna från blodbanan genom leukaferes och därefter fryses cellerna. Denna me-



”För denna patientgrupp med aggressiv och skovvis förloppande sjukdom samt kort sjukdomsduration kan autolog blodstamcellstransplantation (AHSCT) vara ett behandlingsalternativ.”

tod har numera ersatt benmärgsskörd. Det vanligaste mobiliseringsprotokollet vid MS är cyklofosfamid (2 g/m²) i kombination med G-CSF (5-10 µg/kg/dag).

KONDITIONERING OCH TRANSPLANTATION

Innan förbehandling (konditionering) erhåller patienten en central venkateter. Konditioneringen består av cellgifter och antitymocyoglobulin (ATG), antikroppar riktade mot T-cellerna. Beroende av vilka cellgifter och dos ATG som ges är behandlingen i varierande grad myeloablativ (benmärgshämmande) och immunsuppressiv (immunhämmande). De vanligaste MS-konditioneringsprotokollen som används vid AHSCT är BEAM (BCNU, etoposid, cytarabin och melfalan)/ATG eller cyklofosfamid (200 mg/kg)/ATG. Det finns hittills inga studier som har jämfört de båda protokollens effektivitet vid MS. Kliniska erfarenheter har visat att cyklofosfamid/ATG är mindre toxiskt, huruvida detta är lika effektivt som BEAM/ATG är fortfarande oklart. Idag när MS-patienter transplanteras tidigare i sjukdomsförloppet under den inflammatoriska fasen anses cyklofosfamid/ATG tillräckligt effektivt för att uppnå remission. Vanliga komplikationer i samband med konditioneringen är illamående, kräkningar och frossa. Häravfall och infertilitet ses i varierande grad beroende på vilket konditioneringsprotokoll som används. Stamcellerna återges efter avslutad konditionering som en intravenös infusion 2-6 veckor efter skörd.

TIDIGA POSTTRANSPLANTATIONSFASEN OCH KOMPLIKATIONER

Perioden direkt efter transplantationen, vanligtvis de första veckorna, är den mest kritiska för patienten. Benmärgshämningen innebär att patienterna blir pancytopena, neutropeni innebär stor risk för feber och infektioner och vid behov ges trombocyt- och/eller blodtransfusioner.

Vanligtvis ses bakteremier och sepsis orsakade av t.ex. streptokocker eller stafylokocker, men även svampinfektioner, vanligtvis candida och aspergillus, samt virusinfektioner, framför allt herpes simplex, kan förekomma. Hematopoietisk rekonstitution ses efter 10-14 dagar

och patienten kan då vanligtvis skrivas ut från avdelningen. Immunrekonstitution tar längre tid och ses vanligtvis efter 3-6 månader. Det innebär att virusinfektioner såsom CMV, EBV och varicella zoster förekommer. Samtliga patienter erhåller profylax mot pneumocystis carini under flera månader och genomgår ett revaccinationsprogram. Patienterna bör följas av hematologer med transplantationserfarenhet under de 6 första månaderna efter transplantationen, därefter kan patienterna återföras till inremitterande neurolog för fortsatt uppföljning.

dock att patienter med svår funktionsnedsättning (EDSS >6) svarade sämre på transplantation än patienter med mindre funktionsnedsättning. En sammanställning från EBMT visade bättre resultat hos yngre (<40 år) patienter som diagnostiserats inom 5 år före transplantationen, jämfört med äldre patienter och lång sjukdomsduration. Men ålder och funktionsnedsättning samt sjukdomsduration är surrogatmarkörer som snarare skiljer ut patienter utifrån deras dominerande neuropatofysiologi; yngre patienter med kort sjukdomsduration och mindre funktionsnedsättning har

”Sverige är det land i Europa som utför flest antal transplantationer vid MS per miljon invånare.”

IMMUNOLOGISKA MEKANISMER

Syftet med AHSCT vid MS och andra autoimmuna sjukdomar är att med konditioneringsbehandling slå ut det ”felprogrammerade” immunsystem som ger upphov till sjukdomen, varefter man återtransplanterar patientens egna blodstamceller för att åstadkomma ett nytt och förhoppningsvis antigennaivt immunsystem. De immunologiska mekanismerna är okända men den långvariga effekten av transplantationen förklaras idag av kvalitativa förändringar i den rekonstituerande immunrepertoaren snarare än en övergående hämning av olika immunceller,⁴ vilket stöder hypotesen om ”resetting” av immunsystemet.

PATIENTSELEKTION

Blodstamcellstransplantation vid MS är mer effektivt hos patienter med aktiv CNS-inflammation. Initialt transplanterades patienter med sekundär-progressiv MS med avancerad funktionsnedsättning. Tidiga erfarenheter visade

sannolikt mer aktiv neuroinflammation och svarar därför bättre på transplantation. Indikationen i dagsläget är patienter med inflammatoriskt aktiv sjukdom med frekventa skov och aktivitet påvisad med magnetkameraundersökning. Vanligen har man provat olika sjukdomsmodulerande behandlingar med otillräcklig effekt, men vid mycket aggressiv sjukdom med täta och svåra funktionspåverkande skov bör AHSCT övervägas direkt.

PRETRANSPLANTATIONSUTREDNING

Indikationen för transplantation avgörs alltid av en neurolog, därefter remitteras patienten till hematologisk verksamhet med stor erfarenhet av stamcellstransplantation. Det är viktigt att patienten genomgår ett antal undersökningar för att utesluta andra sjukdomar eller funktionsnedsättning, framför allt från hjärta, lungor och njurar. I pretransplantationsutredningen ingår dessutom ett antal blodprover inkluderande bland annat herpes-, hepatit- och hiv-serologi.

Vid informationssamtalet diskuteras pretransplantationsutredningens resultat, transplantationsprocessen, mobilisering, konditionering, tidig och sen posttransplantationsfas, uppföljning, revaccination, eventuella senkomplikationer, riskerna med transplantationen, såsom infektioner, risk för sterilitet, morbiditet och mortalitet. Rekommendationen är att nära anhöriga om möjligt deltar vid informationssamtalet.

RESULTAT EFTER BLODSTAMCELLS-TRANSPLANTATION

Blodstamcellstransplantation kan medföra allvarliga komplikationer, framför allt beroende på vilket konditioneringsprotokoll som används. Initialt uppträdde komplikationer inklusive dödsfall i relativt hög frekvens. I en studie från EBMT inkluderande 338 MS-patienter som genomgått AH SCT var den transplantationsrelaterade mortaliteten (TRM) 3,3%, TRM minskade från 7,3% under tidsperioden 1995-2000 till 1,3%, 2001-2007. Senare erfarenheter talar för att proceduren blivit mer säker och att TRM har fortsatt att minska sedan 2007, mest troligt p.g.a. förbättrad patientselektion, förbättrad understödjande vård och ökad erfarenhet av transplantationer vid MS. Med ökat användande av mindre toxiska konditioneringsprotokoll kommer risken för TRM att minska ytterligare. Multipel skleros i sig förefaller inte öka risken för AH SCT-relaterad mortalitet.

Det är svårt att jämföra resultaten av de olika publicerade studierna, dels har de flesta av de tidigare studierna inkluderat patienter med progressiv sjukdom och dessutom har ett stort antal olika behandlingsprotokoll används. Majoriteten av studierna har använt effektmåttet progressionsfri överlevnad (PFS), definierat som frånvaro av ökning av EDSS med 1 poäng. Med denna definition och med uppföljning på minst 2 år varierar PFS från 36%-100% i de olika studierna.⁵ I en ännu inte publicerad sammanställning av långtidsresultaten efter AH SCT vid MS (abstract och personlig kommunikation med Muraro P) studerades 281 patienter med en medianålder på 37 år (14-65) transplanterade mellan 1995 och 2006, 16% med RRMS och övriga med progressiv sjukdom, med en medianuppföljning på 6,6 år.

Resultaten visade 5 års PFS 49% i en population med huvudsakligen progressiv sjukdom, vilket gör att AH SCT kan övervägas även vid inflammatoriskt aktiv progressiv sjukdom. De viktigaste faktorerna som påverkade MS-progression var ålder (>37 år), progressiv sjukdom och fler än två linjers behandling.

tienten gick från att behöva ett gånghjälpmedel för att gå 100 m till att vara fullt ambulans efter två år. Patienter med sekundärprogressiv MS förbättrades dock inte, även om majoriteten förblev stabila.

I studien fanns inga dödsfall och ingen patient behövde intensivvård. Herpes

”Indikationen för transplantation avgörs alltid av en neurolog, därefter remitteras patienten till hematologisk verksamhet med stor erfarenhet av stamcellstransplantation.”

SVENSKA ERFARENHETER

I den nyligen publicerade artikeln av Burman J et al sammanfattas de svenska erfarenheterna.² I denna sammanställning av 48 patienter från svenska universitetssjukhus var genomsnittsåldern 31 år, patienterna hade i genomsnitt haft MS i drygt sex år och uppvisade hög sjukdomsaktivitet med mer än fyra skov per år.

De 41 patienter som hade en uppföljningstid på minst ett år analyserades vidare. Kaplan-Meier-estimatet för skovfrihet var 87% vid fem år och för sjukdomsfrihet (inga skov, ingen klinisk försämring och inga nya radiologiska förändringar) 68%. Förekomst av kontrastladdande lesioner vid magnetkameraundersökning före behandling var prognostiskt gynnsamt. I den gruppen var andelen patienter som var fria från sjukdomsaktivitet 79%. Under de sammanlagt 162 patientår av uppföljning som analyserades noterades totalt fem skov; dvs ett skov för vart 33:e uppföljningsår, en reduktion av skovfrekvensen med 99%. Ingen patient som varit stabil under de första tre åren försämrades senare.

Många av patienterna med skovvis förlöpande MS förbättrades också i sin neurologiska funktionsnivå. Medianpa-

zoster och tyreoidesjukdom var de vanligaste komplikationerna vid långtidsuppföljning och sågs hos 17% respektive 8,3% av patienterna.

PÅGÅENDE STUDIER

Enligt ClinicalTrials.gov finns en pågående randomiserad studie jämförande AH SCT med ”best available therapy”, den s.k. ”MIST”-studien (Multiple Sclerosis International Stem Cell Transplant Trial), med deltagande centra från Chicago, Sheffield, Sao Paulo och Uppsala. I denna studie används ett reducerat konditioneringsprotokoll, cyklofosfamid 200 mg/m² i kombination med ATG.

SAMMANFATTNING

Blodstamcellstransplantation är rutin på hematologiska vårdavdelningar och är standardbehandling för vissa maligna blodsjukdomar. På grund av den ökade förståelsen av immunbiologin vid MS under senare år har behandlingen även kommit att användas vid utvalda fall av denna sjukdom.

För att immunbaserade terapier såsom AH SCT ska vara effektiva behöver behandlingen starta tidigt i sjukdomsförloppet, dvs då MS framför allt är en immunmedierad och inflammatorisk sjukdom.

”På grund av den ökade förståelsen av immunbiologin vid MS under senare år har behandlingen även kommit att användas vid utvalda fall av denna sjukdom.”

Erfarenheterna av transplantation talar för att det felprogrammerade immunsystemet ersätts av ett nytt antigen-naivt immunsystem genom att den patologiska T-cellsklonen elimineras eller ”återställs” och att immunologisk tolerans uppstår.

Den tidigare stora risken för allvarliga komplikationer har under de senaste åren minskat och med bättre selektion av patienter samt mindre toxiska konditioneringsprotokoll uppskattas den transplantationsrelaterade dödligheten idag till mindre än en procent.

EBMT har publicerat guidelines för AHST vid MS och idag finns i den medicinska litteraturen över 600 patienter med MS som genomgått AHST beskrivna. Sverige är det land i Europa som genomför flest transplantationer vid MS per miljon invånare och nyligen publicerades en artikel som sammanfattade de svenska erfarenheterna. I denna sammanställning av 48 patienter från svenska universitetssjukhus var genomsnittspatienten 31 år, hade haft MS i drygt sex år och uppvisade hög sjukdomsaktivitet med drygt fyra skov per

år. Av de 41 patienter med uppföljningstid på minst ett år var 87% skovfria och 68% sjukdomsfria (inga skov, ingen klinisk försämring och inga nya radiologiska förändringar) vid fem års uppföljning.

I den svenska blod- och benmärgstransplantationsgruppen pågår nu ett arbete med nationella riktlinjer för AHST vid MS – dessa beräknas publiceras under våren 2015.

Autolog blodstamcellstransplantation bör övervägas hos en patient med aggressiv, skovvis förlöpande MS som inte svarar på eller tolererar etablerad behandling. I Sverige kan patienter inkluderas i den s.k. MIST.



HANS HÄGGLUND
Överläkare, docent, verksamhetschef,
Akademiska Sjukhuset

REFERENSER

1. Piehl F: A changing treatment landscape for multiple sclerosis: challenges and opportunities. *J Intern Med* 2014; 275(4):364-381.
2. Burman J, Iacobaeus E, Svenningsson A, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: the Swedish experience. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85(10):1116-1121.3. Snowden JA, Saccardi R, Allez M, et al. Haematopoietic SCT in severe autoimmune diseases: updated guidelines of the European Group for Bone and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47(6): 770-790.
4. Burman J, Fransson M, Tötterman TH, et al. T-cell responses after haematopoietic stem cell transplantation for aggressive relapsing-remitting multiple sclerosis. *Immunology* 2013; 140(2):211-219.
5. Radaelli M, Merlini A, Greco R, et al. Autologous bone marrow transplantation for the treatment of multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2014; 14(9):478.