

Blodstamcells- transplantation vid MS

Motiverat och i så fall när?



JAN FAGIUS, docent, överläkare,
neurologkliniken
jan.fagius@akademiska.se
GUNNAR ÖBERG, docent, över-

läkare, hematolog-
kliniken; båda Akademiska
sjukhuset, Uppsala

Blodstamcellstransplantation (hematopoietic stem cell transplantation [HSCT]) är rutinbehandling vid vissa maligna blodsjukdomar. Vid sådan behandling hos patienter med samtidig autoimmun sjukdom har man observerat tendens till långvarig remission av den sistnämnda.

Multipel skleros, MS, uppträder i två distinkt skilda faser: en tidig med akuta skov och remissioner och en senare med successivt tilltagande funktionsstörning (sekundärprogressiv MS); i vissa fall uppträder det sistnämnda förloppet från början (primärprogressiv MS). Den progredierande fasen synes innebära neurodegeneration, vars patogenes är föga klarlagd. Beträffande den skovvis förlöpande fasen av sjukdomen talar överväldigande argument för att det rör sig om immunologiskt medierad neuroinflammation, även om formella kriterier för autoimmun sjukdom inte är uppfyllda.

Mot den bakgrunden har man på flera håll i världen sedan ett decennium utfört autolog blodstamcellstransplantation på vissa patienter med MS, dock inte i vårt land. Syftet med åtgärden 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 »antigenaivt« immunsystem.

Den viktigaste slutsatsen

Experimentell allergisk encefalit (EAE) är en djurmodell för MS med egenskaper snarlika den humana sjukdomen, inklusive akut skovvis förlöpande fas och senare tendens till kroniskt progredierande funktionsnedsättning. Man har kunnat visa att alla former av blodstamcellstransplantation (autolog, syngen, allogen) åstadkommer remission och förhindrar skov i akut fas av EAE, medan proceduren inte har effekt vid kroniskt progredierande EAE.

Principiellt vore allogen blodstamcellstransplantation att föredra, eftersom man inte kan utesluta möjligheten att patientens egna, vid autolog procedur återtransplanterade stamceller bibehåller »programfelet« som ligger bakom sjukdomsangreppet – men komplikationsriskerna vid allogen blodstamcellstransplantation gör att den inte kan försvaras vid MS, som till skillnad från maligna blodsjukdomar i regel inte är en livshotande sjukdom.

Nyligen har en principiellt viktig, diskuterande artikel publicerats i Archives of Neurology av den amerikanske immunolo-

gen Richard Burt och ett drygt 20-tal medförfattare med erfarenhet av blodstamcellstransplantation vid MS [1]. Artikeln ger en översikt över erfarenheter hittills, slutsatser av dessa och tänkbara rekommendationer för fortsatt verksamhet. Den viktigaste slutsatsen är att autolog blodstamcellstransplantation vid MS – om den ska komma ifråga – bör reserveras för tidig, aggressiv, skovvis förlöpande sjukdom, dvs för patienter med högradigt aktiv inflammatorisk fas av sjukdomen.

Behandlingsresultatet beroende av sjukdomsförloppet

Några olika förfaringssätt har prövats. Det oftast utnyttjade innebär stamcellsmobilisering med cyklofosamid och granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF). Efter stamcellsskörd ges konditioneringsbehandling med BEAM (BCNU, etoposid, cytarabin och melfalan), varefter stamcellerna återtransplanteras via perifer blodbanan. Därefter ges i regel antitymoglobulin (ATG), som supprimerar i transplantatet kvarvarande immunkompetenta T-celler.

BEAM innebär att hela benmärgen slås ut, s k myeloablativ behandling. Burt och medarbetare hävdar att en mera selektiv lymfablativ åtgärd skulle vara tillfyllest från principiell synpunkt och propagerar för behandling med cyklofosamid och monoklonala antilymfocytantikroppar, alemtuzumab (mera känd under benämningen Campath) (den sistnämnda substansen har dock i september 2005 rapporterats ge upphov till svår trombocytopen purpura, i ett fall med letal utgång, varför rekommendationen kan vara mindre giltig).

Blodstamcellstransplantation har mycket påtaglig effekt på den inflammatoriska sjukdomsaktiviteten vid MS: »Ingen annan åtgärd medför så slående och ihållande suppression av kontrastladdande aktivitet och tillkomst av nya T2-lesioner på MRT« [1]. Trots detta är den kliniska nyttan hos flertalet behandlade patienter påtagligt begränsad. Detta synes förklaras av att man valt att behandla patienter med långt gången sekundärprogressiv sjukdom, där graden av inflammatorisk aktivitet är ringa eller ingen och där avsevärd oreparerbar skada i CNS redan föreligger. Några aktuella publicerade sammanställningar illustrerar detta.

I en europeisk retrospektiv sammanställning av 85 behandlade patienter hade endast 3 patienter skovvis förlöpande MS, medan 60 befann sig i sekundärprogressiv fas och 22 hade primärprogressiv sjukdom [2]. Av de båda sistnämnda var 78 respektive 66 procent fria från ytterligare progress vid 3-årsuppföljning; förbättringar var ovanliga.

En rapport från Chicago omfattar 21 patienter: 14 med sekundärprogressiv MS, 8 med primärprogressiv MS och 1 patient

SAMMANFATTAT

Autolog blodstamcellstransplantation kan medföra remission av autoimmun sjukdom.

Denna behandling har därför utförts i svåra fall av multipel skleros, MS, med blandade resultat; sjukdomsaktiviteten tycks ha reducerats kraftigt, men den kliniska förbättringen har varit föga framträdande.

Detta bedöms bero på att man i huvudsak utfört trans-

plantationen i kronisk, degenerativ fas av sjukdomen då återhämtningsförmågan i CNS är föga bibehållen.

Om autolog blodstamcellstransplantation ska göras vid MS bör det sannolikt vara i fall av aggressiv, skovvis förlöpande sjukdom, dvs sjukdomsfas dominerad av inflammation, med kort sjukdomsduration och nyligen dokumenterad förmåga till återhämtning av funktion.

med sjukdom i skovfas. Här ingick också helkroppsbestrålning i den myeloablative proceduren. Begränsad fortgående progress följde för merparten av patienterna, och fortsatt försämring var tydligast för dem som före behandlingen var mest funktionsnedsatta [3]. Endast en patient, den med skovvis förlöpande MS, uppvisade stadigvarande förbättring – den förbättringen var å andra sidan påtaglig, motsvarande 2,5 steg på EDSS-skalan (expanded disability status scale). EDSS är en klinisk gradering av funktionsnedsättning från 0 till 9,5, där 0 innebär normal funktion och 9,5 totalt hjälpbehov; vid nivå 3,0 har patienten lindriga men tydliga funktionsstörningar, vid 5,0 går patienten 200 m utan hjälpmedel eller vila, medan 7,0 innebär rullstolsbundenhet [4].

En italiensk publikation sammanfattar behandlingsresultat hos 19 patienter [5]: 15 med sekundärprogressiv sjukdom, 4 med skovförlöpp med tilltagande bestående funktionsnedsättning (med en medianuppföljningstid på 36 månader [variationsvidd 12–72 månader]). Här beskrivs förbättring med »minst 0,5 EDSS-steg« hos 11 patienter, stabilisering hos några och fortsatt försämring (i två fall efter övergående mindre förbättring) hos tre. En patient utvecklade ett skov 54 månader efter blodstamcellstransplantation; då noterades också en kontrastladdande, nytillkommen förändring vid magnettomografi, som i övrigt inte påvisade några sådana avvikelser hos någon patient vid halvårsvisa undersökningar.

Två stora studier planeras

Blodstamcellstransplantation kan medföra allvarliga komplikationer, främst i leukopenifasen efter konditioneringsbehandlingen då livshotande infektioner kan uppträda. Initialt uppträdde komplikationer inklusive dödsfall i relativt hög fre-

kvens, men blodstamcellstransplantation har blivit en alltmera riskfri procedur med tilltagande erfarenheter hos behandlings-teamen (som i regel utgörs av hematologer). I den retrospektiva sammanställningen av 85 behandlade patienter inträffade 5 behandlingsrelaterade dödsfall [2], medan rapporterna från Chicago [3] och Italien [5] inte redovisade några dödsfall eller andra allvarliga komplikationer. I hematologisk praxis vid Akademiska sjukhuset i Uppsala är mortaliteten vid autolog blodstamcellstransplantation idag <1 procent.

Rapporten av Burt och medarbetare [1] rekommenderar fortsatta försök att utveckla blodstamcellstransplantation vid MS, men understryker att proceduren bör reserveras för patienter med kort sjukdomsduration och skovvis sjukdomsförlöpp, där sjukdomen fortfarande domineras av immunmedierad inflammation i CNS.

De beskriver också att en multicenterstudie förbereds med icke-myeloablative konditionering (the Multiple Sclerosis International Stem Cell Transplant [MIST] Trial). Därvid ska också nämnas att en europeisk kontrollerad studie befinner sig i sin linda, där blodstamcellstransplantation med ovan nämnda BEAM-konditionering (dvs myeloablative behandling) jämförs med effekten av mitoxantronbehandling under sex månader (Autologous Stem Cell Transplantation in MS [ASTIMS]).

Svenska erfarenheter

Våren 2004 utfördes för första gången blodstamcellstransplantation vid svår MS i vårt land vid Akademiska sjukhuset i Uppsala. Det rörde sig om en 30-årig kvinna med mycket hastigt förlöpande, »malign« MS. Hon utvecklade upprepade, svåra skov, uppvisade återhämtningstendens efter några av dem, men

nya skov uppkom omgående, och funktionsnedsättningen progredierade till tetrapares inom ett halvår efter symtomdebuten.

Vår procedur omfattade mobilisering med cyklofosfamid och granulocytkolonistimulerande faktor, konditionering med BEAM samt tilläggsbehandling med antitymocytglobulin.

Resultatet har varit starkt uppmuntrande, patienten förbättrades mycket snabbt efter genomförd blodstamcellstransplantation och är efter nu 16 månaders uppföljning nästan helt återhämtad. Hon går utan stöd, kan dock inte springa obehindrat, har vissa kvarvarande reflexavvikelser som Babinskis tecken och saknar tecken till sjukdomsaktivitet vid radiologisk uppföljning med magnettomografi.

Uppmuntrade av detta resultat har vi genomfört blodstamcellstransplantation i ytterligare tre fall av högaktiv, skovvis förlöpande MS. Uppföljningstiden är kort, 4–11 månader. Samtliga patienter är nu utan sjukdomsaktivitet, samtliga har förbättrats: en är neurologiskt återställd, en förbättrad från rullstolsbehov till lång gångsträcka utan stöd men med sannolikt kvarstående ataxi, den tredje patienten (med kortast uppföljningstid) är förbättrad från rullstolsbundenhet till långsam gång 100 m med två kryckkäppar.

Räknat i EDSS-nivåer [4] har våra fyra patienter förbättrats 7,0, 3,0, 3,5 respektive 1,0 steg, vilket jämfört med historiska kontroller med likartat elakartat sjukdomsförlopp är remarkabelt. Resultaten äger givetvis inte någon bärighet i förhållande till strikta evidenskrav, men de är tillräckligt uppmuntrande för att föranleda oss att fortsätta behandla i strikt utvalda fall som ett öppet utvecklingsarbete med noggrann uppföljningsplanering.

Kriterier för transplantation vid MS

De kriterier för blodstamcellstransplantation vi fastställt över-

ensstämmer i hög grad med de ovan citerade rekommendationerna [1]:

- Skovvis förlöpande MS
- Högaggressiv, »malign« sjukdom
- Kort duration sedan sjukdomsdebut eller sedan övergång till högaggressivt förlopp inträffat
- Tydligt dokumenterad återhämtningsförmåga nyligen (3–6 månader)
- Låg grad av irreversibel skada i CNS.

Resultaten av de båda ovannämnda kontrollerade studierna (MIST i Nordamerika och ASTIMS i Europa) bör rimligen få stor betydelse för den framtida utvärderingen av den roll blodstamcellstransplantation kan spela vid aggressiv MS.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Burt RK, Cohen B, Rose J, Petersen F, Oyama Y, Stefoski D, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. Arch Neurol. 2005;62:860–4.
2. Fassas A, Passweg JR, Anagnostopoulos A, Kazis A, Kozak T, Havrdova E, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis: a retrospective multi-center study. J Neurol. 2002;249:1088–97.
3. Burt RK, Cohen BA, Russel E, Spero K, Joshi A, Oyama Y, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for progressive multiple sclerosis: failure of total body irradiation-based conditioning regimen to prevent disease progression in patients with high disability scores. Blood. 2003;102:2373–8.
4. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology. 1983;33:1444–52.
5. Saccardi R, Mancardi GL, Solari A, Bosi A, Bruzzi P, Di Bartolomeo P, et al. Autologous HSCT for severe multiple sclerosis in a multicenter trial: impact on disease activity and quality of life. Blood. 2005;105:2601–7.