juvenile idiopathic arthritis in clinical practice. Ann Rheum Dis 2015; 74: 1946–1957. oi: 10.1136/annrheumdis-2015-207892

[4] Collado P, Vojinovic J, Nieto JC et al. Toward Standardized Musculoskeletal Ultrasound in Pediatric Rheumatology: Normal Age-Related Ultrasound Findings. Arthritis Care Res (Hoboken) 2016; 68: 348–356. doi: 10.1002/acr.22670

[5] Trauzeddel RF, Lehmann H, Windschall D et al. Age-dependent arthrosonographic reference values of the hip joint in healthy children and adolescents – a cross-sectional multicenter ultrasound study. Pediatr Radiol 2017; 47: 1329–1336. doi: 10.1007/s00247-017-3862-5

[6] Windschall D, Trauzeddel R, Haller M et al. Pediatric musculoskeletal ultrasound: age- and sex-related normal B-mode findings of the knee. Rheumatol Int 2016; 36: 1569–1577. doi: 10.1007/s00296–016–3528-x

[7] Windschall D, Collado P, Vojinovic J et al. Age-Related Vascularization and Ossification of Joints in Children: An International Pilot Study to Test Multiobserver Ultrasound Reliability. Arthritis Care Res (Hoboken) 2020; 72: 498–506. doi: 10.1002/acr.23335

[8] Roth J, Ravagnani V, Backhaus M et al. Preliminary Definitions for the Sonographic Features of Synovitis in Children. Arthritis Care Res (Hoboken) 2017; 69: 1217–1223. doi: 10.1002/acr.23130

[9] Collado P, Windschall D, Vojinovic J et al. Amendment of the OMERACT ultrasound definitions of joints' features in healthy children when using the DOPPLER technique. Pediatr Rheumatol Online J 2018; 16: 23. doi: 10.1186/s12969-018-0240-2

[10] Windschall D, Malattia C. Ultrasound imaging in paediatric rheumatology. Best Pract Res Clin Rheumatol 2020; 34: 101570. doi: 10.1016/j.berh.2020.10157

[11] Gohar F, Windschall D. The new role of musculoskeletal ultrasound in the treat-to-target management of juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology (Oxford) 2021; 60: 2046–2053. doi: 10.1093/rheumatology/keab004

SAMSTAG, 03.09.2022

Rationale und rationelle Diagnostik (zu Beginn und im Verlauf) – was, wann, warum?

08:30–10:00 Uhr, Raum II

08:40–09:00 Uhr: Rationale und rationelle Bildgebung bei der JIA

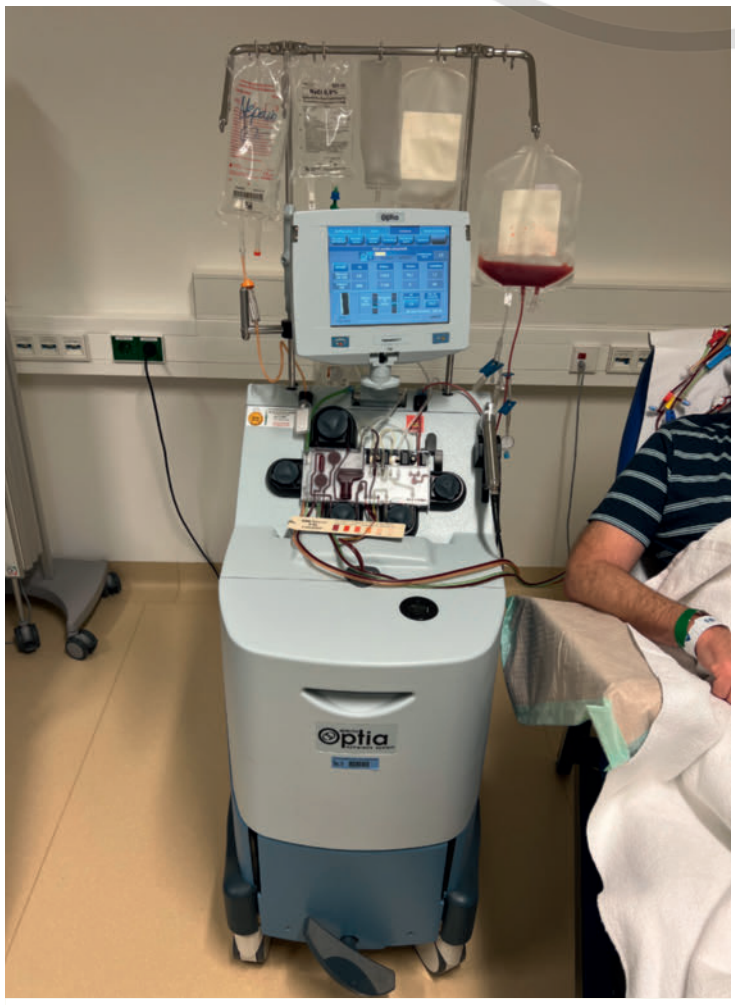
Hochdosistherapien in der Hämatologie & Rheumatologie

Besonderheiten der autologen Blutstammzelltransplantation in der Rheumatologie

G. Aßmann

Sogenannte „Hochdosistherapien" sind etablierte Standards in der Behandlung von bestimmten Formen der Leukämie, des multiplen Myeloms und von Lymphomen. Dabei kommen verschiedene Arten der Hochdosistherapien zum Einsatz: Hochdosistherapien vor autologer und allogener Blutstammzell- oder Knochenmarktransplantation oder – seit 2019 auch – sogenannte CAR-T-cell-Therapien. In der Rheumatologie kommt vorwiegend die autologe periphere Blutstammzellstransplantation (PBSC) zum Einsatz, und zwar in ausgesuchten Fällen bei schweren Krankheitsverläufen der systemischen Sklerose (SSc) oder eines Lupus erythematodes (SLE), weitere nichthämatologische Indikationen in diesem Zusammenhang sind der M. Crohn sowie die multiple Sklerose [1].

Das Prinzip der Therapiedurchführung der autologen PBSC ist aber im Vergleich zur hämatologischen Entität etwas verändert. Zwar erfolgt die Gewinnung des Transplantats für periphere Blutstammzelltransplantation zunächst durch Apherese (meist nach Mobilisierung durch Cyclophosphamid mit nachfolgender GCSF-Stimulation) in vergleichbarer Weise wie z. B. beim multiplen Myelom oder Lymphomen (▶ **Abb. 1, 2**). Die anschließende Konditionierung mit Hochdosischemotherapie, auf die der Stammzellsupport mit den durch Apherese gewonnenen PBSC folgt, unterscheidet sich aber erheblich: Moderne Konditionierungsprotokolle mit Hochdosistherapie entsprechen vorwiegend einer Konditionierung für allogene Stammzelltransplantation. Sie sind damit erheblich intensiver und potenziell komplikationsträchtiger, da das Knochenmark weitgehend irreversibel abladiert wird – durch Hochdosischemotherapie mit Cyclophosphamid und Antithymozytenglobulinen sowie TBI (total body irradiation = Ganzkörperbestrahlung).



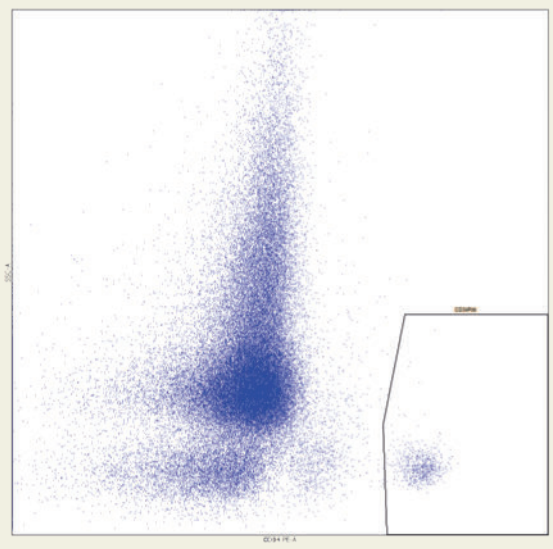
▶ **Abb. 1** Periphere Blutstammzellapherese eines 42-jährigen Patienten zur Herstellung eines Transplantats für die autologe Blutstammzelltransplantation. Quelle: Dr. Manfred Ahlgrimm

Mit dieser Prozedur, so wurde es u. a. für den SLE und SSc nachgewiesen, wird das immunologische Gedächtnis zerstört, das durch eine autoantigenvermittelte klonale Expansion und Perpetuierung von bestimmten Immunzellen die Autoimmunerkrankungen unterhält. Die Reeinfundierung der PBSC, vorwiegend bestehend aus $CD34^+$-Blutstammzellen, führt zum Wiederaufbau des immunologischen Gedächtnisses, ohne dass (im Wesentlichen) expandierbare autoimmune Klone reeinfundiert werden bzw. vital bleiben. Mit der Rekonstitution der Blutbildung kommt es auch zum kontinuierlichen Anstieg von B-Zell-naiver $CD19^+/27^+$-Populationen wie auch zur Zunahme der Variabilität des T-Lymphozyten-Rezeptor-Repertoirs als eindeutige Hinweise der immunologischen Rekonstitution [2]. Klinisch zeigt sich das u. a. in einer negativen Serokonversion bei den meisten Patienten mit SLE oder SSc hinsichtlich ihres Autoantikörperprofils – zusätzlich zu den meist signifikanten klinischen Effekten, die sich bereits nach wenigen Wochen einstellen.

Ein periinterventionelles Management mit hoher Expertise in der Stammzelltransplantation ist unbedingte Voraussetzung für den Therapieerfolg: Das betrifft die Durchführung von Infektprophylaxen, die Früherkennung von neutropenen Infekten sowie die allergischen sowie die kardiotoxischen Reaktionen durch die Hochdosistherapie, zudem die Komplettierung des Impfstatus nach autologer PBSC – um nur einige zu nennen. Zudem darf die rheumatologische Krankheitsaktivität während der Prozeduren nicht unbeachtet bleiben, gerade Durchblutungsstörungen bei Raynaud-Syndrom und akralen Ulzera können vorübergehend intensivierte Maßnahmen erfordern.

Die Therapieoption der autologen PBSC ist vorwiegend schwierigen Krankheitsverläufen vorbehalten, erfordert eine Einzelfallkostenübernahmeüberprüfung und gilt stets mit der Komplikationsrate der therapieassoziierten Mortalität abzuwägen. Einen erheblichen Einfluss auf den Therapieerfolg scheint neben den bisher genannten Faktoren die Auswahl geeigneter Patienten zu sein.

Die autologe PBSC ist einmal mehr ein eindrucksvolles Beispiel, wie Therapieverfahren aus der Hämatologie/Onkologie die rheumatologischen Therapiekonzepte erweitern können – eine Dynamik, die sich erfreulicherweise die nächsten Jahre fortzusetzen scheint: Sei es mit der noch experimentellen Anwendung von CAR-T-cells beim SLE oder die familienverwandte allogene Transplantation von mesenchymalen Stammzellen des Knochenmarks [3, 4].



▶ **Abb. 2** Immunzytologie (FACS) aus dem gewonnenen Transplantat zur Überprüfung der Dichte von $CD34^+$-Stammzellen. Quelle: Dr. Manfred Ahlgrimm

Prof. Dr. med. Gunter Aßmann[1],
Dr. med. Manfred Ahlgrimm[2],
Dr. med. Anne Karen Eiken[1]
1 Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie, RUB-Universitätsklinikum JWK Minden
2 Innere Medizin I, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg

Literatur

[1] Alexander T, Badoglio, Henes J et al. [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)]. Z Rheumatol 2020; 79: 419–428. doi: 10.1007/s00393-020-00795-2

[2] Arruda LCM, Malmegrim KCR, Lima-Júnior JR et al. Immune rebound associates with a favorable clinical response to autologous HSCT in systemic sclerosis patients. Blood Adv 2018; 2: 126–141. doi: 10.1182/bloodadvances.2017011072

[3] Mougiakakos D, Krönke G, Völkl S et al. CD19-Targeted CAR T Cells in Refractory Systemic Lupus Erythematosus. N Engl J Med 2021; 385: 567–569. doi: 10.1056/NEJMc2107725

[4] Farge D, Loisel S, Resche-Rigon M et al. Safety and preliminary efficacy of allogeneic bone marrow-derived multipotent mesenchymal stromal cells for systemic sclerosis: a single-centre, open-label. dose-escalation, proof-of-concept, phase 1/2 study. Lancet Rheumatol 2022; 4: e91–e104. doi: https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00326-X

DONNERSTAG, 01.09.2022

Intensivierte Immuntherapie bei rheumatologischen Systemerkrankungen

14:45–16:15 Uhr

Convention Hall I Saal C

14:45–14:55 Uhr: Einführung Hochdosistherapien in der Hämatologie & Rheumatologie

Elektronischer Sonderdruck zur persönlichen Verwendung