



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Autologous stem cell transplantation in juvenile idiopathic arthritis : regaining immunological tolerance and arresting disease progression

Brinkman, D.M.C.

Citation

Brinkman, D. M. C. (2007, November 14). *Autologous stem cell transplantation in juvenile idiopathic arthritis : regaining immunological tolerance and arresting disease progression*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/12432>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/12432>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Appendices

Nederlandse samenvatting

Curriculum Vitae



Nederlandse samenvatting

In dit proefschrift worden de klinische en immunologische aspecten beschreven van immuno-ablatieve therapie gevolgd door reinfusie van T-cel gedepleteerde autologe stamcellen bij patiënten met een progressieve therapieresistente vorm van Juvenile Idiopathische Artritis (JIA). JIA, ook wel jeugdreuma genoemd, is één van de meest voorkomende autoimmuunziekten op de kinderleeftijd en treft ongeveer 1 op de 1000 kinderen. Het betreft een heterogene groep van ziekten die chronische gewrichtsontsteking als gemene deler hebben. JIA omvat 7 verschillende subtypen: oligoarticulair (minder dan 5 ontstoken gewrichten), polyarticulair (5 of meer ontstoken gewrichten) reumafactor (RF) negatief, polyarticulair reumafactor (RF) positief, artritis met enthesitis, artritis met psoriasis, systemische JIA (met algemene ziekteverschijnselen zoals koorts, lymfeklierzwellen, vergroting van organen, huidrash) en "andere" artritis (wanneer een patiënt niet binnen eerder genoemde categorieën kan worden ingedeeld). De behandeling van JIA is een uitdaging omdat de exacte etiologie en pathogenese van de ziekte onbekend zijn. Het ontstaan van en de ernst van JIA wordt beïnvloed door complexe genetische kenmerken. Er zijn waarschijnlijk diverse genen betrokken bij het ontstaan van de ziekte, de pathologie en het beloop van het ziekteproces. Voor JIA bestaat geen genezende behandeling; de meeste kinderen hebben continue of afwisselende perioden van gewrichtsontsteking. De behandeling van JIA is gericht op bestrijding van de symptomen, het behoud van een goede gewrichtsfunctie, en het voorkomen van gewrichtsschade. De behandeling is multidisciplinair en omvat naast medicatie, o.a. fysiotherapeutische en ergotherapeutische begeleiding. De keuze voor bepaalde medicatie wordt door diverse factoren bepaald: het subtype van JIA, de resultaten van voorafgaande behandeling en de kans op bijwerkingen. Ondanks de vooruitgang die er in het laatste decennium is geboekt op het gebied van de medicamenteuze behandeling van JIA, is er nog een aanzienlijk aantal kinderen met polyarticulaire en systemische JIA die niet op beschikbare therapieën reageren en een ernstig en voortschrijdend ziektebeloop hebben. Nieuwe therapieën zoals anti-TNF α , anti-IL1 en anti-IL6 zijn succesvol bij de behandeling van JIA, maar deze therapieën zijn kostbaar en leiden veelal niet tot een langdurige remissie (verdwijning van de ziekteverschijnselen) zonder deze medicatie. Daarnaast is ook nog weinig bekend over veiligheid van deze medicatie op de lange termijn. Op basis van genoemde redenen is verdergaande ontwikkeling van experimentele therapieën gerechtvaardigd en noodzakelijk. De prospectieve multicenter fase II studie zoals beschreven in dit proefschrift is gebaseerd op het concept dat T-cel disregulatie een belangrijke rol speelt in zowel het ontstaan als het voortduren van JIA. Na een intensieve immunosuppressieve voorbehandeling, om de ontregelde (autoagressieve) T cellen uit te schakelen, werden autologe (afkomstig van de patient zelf) hematopoietische stamcellen uit het beenmerg -gedepleteerd van potentiële autoreactieve rijpe T lymfocyten – gereïnfundeerd om de aplastische fase na autologe stamcel transplantatie (ASCT) te reduceren. De voorloper T lymfocyten worden zo blootgesteld aan hypothetische autoantigenen en antigenen van het beschadigde weefsel en in aanwezigheid van deze antigenen opnieuw opgeleid in de thymus. Het doel is de balans te herstellen tussen functioneel verschillende T-cel populaties, wat zou moeten leiden tot een 'normale' niet-autoreactieve situatie of tolerantie inductie, d.w.z. geleerd onderscheid te maken

tussen “eigen” en “niet eigen”. Meerdere regulatoire mechanismen in de periferie dragen ertoe bij dat het immuunsysteem autotolerantie kan handhaven.

Hoofdstuk 1 beschrijft de achtergronden en rationale die tot deze studie geleid hebben. Het therapeutische potentieel van behandeling van autoimmuunziekten (AID) met hematopoietische stamcel transplantatie (SCT) werd oorspronkelijk ondersteund in dier experimenten nadat er observaties waren dat de ziekteverschijnselen bij patiënten met auto-immuunziekten verdwenen nadat ze een allogene (stamcellen afkomstig van een niet identiek individu) SCT ondergaan hadden voor een hematologische aandoening of een kwaadaardige ziekte. Gebaseerd op deze observaties werden studie protocollen ontwikkeld voor patiënten met progressieve therapieresistente auto-immuunziekten, onder auspiciën van de European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) en de European League against Rheumatism (EULAR). Hoewel allogene transplantatie overwogen werd, werd de voorkeur gegeven aan ASCT gebaseerd op veiligheidsaspecten. Het primaire doel van ASCT in JIA is om ziekte progressie te stoppen en terugval van de ziekte te voorkomen. In **Hoofdstuk 2** wordt de veiligheid, effectiviteit, complicaties en lange termijn klinische uitkomst na ASCT beschreven bij 22 patiënten met JIA, die therapieresistent waren voor conventionele medicatie. Deze prospectieve fase II studie is in drie Universitair Medische Centra (Leiden, Utrecht en Göteborg, Zweden) uitgevoerd. Intensieve immunosuppressieve voorbehandeling bestaande uit antithymocyten globuline (ATG), cyclofosfamide (CYC) en lage dosis totale lichaamsbestraling (TBI), gevolgd door reïfusie van autoloog (eigen) T-cel gedepleteerd beenmerg resulteerde in complete remissie of een significante verbetering bij 15 van de 22 (68%) patiënten met voorheen progressieve therapieresistente JIA. Een stabiele klinische conditie werd bereikt tussen 3 en 12 maanden en deze bleef zodanig gedurende de follow-up van 4-9 jaar. Slechts 1 patiënt had een zeer laat recidief van de ziekte, 7 jaar na ASCT, op het moment dat ze in de puberteit kwam. De procedure bleek niet risicoloos, als gevolg van de langdurige onderdrukking van de T-cellulaire immuniteit werden veelvuldig (virale) infecties gezien, transplantatie gerelateerde mortaliteit (TRM) kwam voor bij 2 patiënten ten gevolge van een macrofaag activatie syndroom (MAS). Na deze letale complicaties ten gevolge van MAS werd de studie voortgezet na een wijziging van het protocol. De aanpassingen betroffen minder stringente T-cel depletie van het transplantaat, onder controle krijgen van systemische ziekteactiviteit (zoals koorts, huidvlekjes) voor transplantatie, antivirale medicijnen na transplantatie ter voorkoming van infecties en langzaam afbouwen van corticosteroiden na transplantatie. Na invoering van deze protocollaire wijzigingen heeft zich geen transplantatie gerelateerde mortaliteit meer voorgedaan.

In **Hoofdstuk 3** wordt de effectiviteit en veiligheid van de ASCT behandeling bij 34 JIA patiënten uit 9 verschillende centra in Europa geëvalueerd. Er werden drie verschillende voorbehandelings regimes gebruikt en vergeleken: CYC, ATG en TBI (n=23); CYC en ATG alleen, zonder TBI (n=8); en CYC, ATG en Fludarabine (FLU) (n=3). De follow-up varieerde van 1 tot 5 jaren, een complete remissie zonder medicamenten in de hele groep werd bereikt bij 18 patiënten (53%), 6 patiënten (18%) lieten een partiële respons zien en 7 patiënten (21%) vertoonden geen respons. Transplantatie gerelateerde mortaliteit (TRM) als gevolg van MAS kwam bij 3 patiënten (9%) voor. Hoewel de aantallen patiënten

in de verschillende voorbehandelingsgroepen klein waren werd er geen verschil in klinisch resultaat waargenomen na ASCT tussen de drie verschillende regimes.

In **Hoofdstuk 4** worden de immunologische effecten van de voorbehandeling op cellulaire infiltraten en de expressie van cytokines in synoviaal weefsel bij twee JIA patiënten bestudeerd voor en 6 maanden na ASCT. In een vroeg stadium van de ziekte bestaan de cellulaire infiltraten in synovium uit T lymfocyten en macrofagen, wat er voor zou kunnen pleiten dat T cellen een belangrijke rol spelen in de pathogenese van de ziekte. In het ontstoken gewricht worden met name pro-inflammatoire cytokines zoals Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- α) en IL-1 aangetroffen. Daarnaast worden echter ook anti-inflammatoire cytokines aangetroffen zoals IL-10 en IL-4, vooral bij de oligoarticulaire vormen van JIA met een veelal gunstige prognose. Klinische verbetering correleerde met een afname in cellulaire infiltraten en een afname van intra-articulaire pro-inflammatoire cytokines. De mate waarin CYC en ATG het ontstoken gewricht kunnen penetreren is onbekend. De resultaten van dit verkennende onderzoek hebben bewijs geleverd voor de persisterende rol van T cellen bij de continuering van het ziekteproces.

Het onderwerp van **Hoofdstuk 5** van dit proefschrift is MAS bij systemische JIA patiënten (sJIA). MAS is een zeldzame maar bekende complicatie bij sJIA patiënten die vaak wordt geïnduceerd door een (virale) infectie of door medicatie en geassocieerd wordt met een plotseling verslechteren van de klinische conditie, aanhoudende koorts, lymfadenopathie, hepatosplenomegalie, verlaging van alle bloedcellijnen, verhoogde leverenzymen en intravasculaire stolling. MAS wordt veroorzaakt door een ongecontroleerde activatie en proliferatie van macrofagen en T cellen gecombineerd met een teveel aan cytokinen in het bloed resulterend in een onstekingsreactie. Geheel onverwacht werd MAS als letale complicatie waargenomen kort na ASCT bij 3 van de 34 Europese JIA patiënten. In hoofdstuk 5 wordt de klinische casus van één van deze drie sJIA patiënten in detail beschreven. De hypothese is, dat MAS mogelijk veroorzaakt is door verlies van T cel controle op monocyten vroegtijdig na ASCT, er kunnen echter tevens onderliggende intrinsieke abnormaliteiten van de macrofagen en macrofaagfunctie in JIA patiënten een rol spelen.

Het daadwerkelijke effect van de conditionering *in vivo* en beenmergmanipulatie *ex vivo* op de beoogde uitschakeling van het adaptieve (auto)immunologische geheugen na ASCT werd bestudeerd bij 19 JIA/systemische lupus erythematosus (SLE) en 10 multipale sclerose (MS) patiënten (**Hoofdstuk 7**). Omdat de precieze aard van de pathogene autoantigenen onbekend is bij deze ziekten hebben we deze vraag op een indirecte manier moeten onderzoeken. Dit hebben we gedaan door de patiënten te vaccineren met twee T-cel afhankelijke antigenen, het neo-antigeen rabies (humaan diploïd cel vaccin; HDCV) en het recall (geheugen) antigeen tetanus toxoïd (TT), waarna de specifieke antilichaamproductie en antigeen gestimuleerde T-cellulaire proliferatie bepaald werden als maat voor respons op vaccinatie. Door immunosuppressieve voorbehandeling in combinatie met matige T-cel depletie van het beenmerg bleek het mogelijk het immunologische geheugen uit te schakelen voor het neoantigeen en tijdelijk voor het recall antigeen. Een complete uitschakeling van antigeen-specifieke geheugen T cellen werd niet waargenomen. Op tijdstip 24 maanden na ASCT is het ziekte proces tot stilstand gekomen bij alle (uitgezonderd één) geïncubeerde patiënten met JIA/SLE, terwijl dit slechts in een minderheid van de MS patiënten het geval is. Wij hebben geen

directe relatie tussen antigeen specifieke respons en klinisch resultaat gevonden en concluderen dat het klinische resultaat bereikt door ASCT verder gaat dan de tijdelijke onderdrukking van de adaptieve immuniteit. ASCT lijkt de balans tussen regulatie en (auto)immuniteit te herstellen.

Om referentiewaarden te verkrijgen voor specifieke humorale en cellulaire immuun respons tegen rabies na een eerste en een herhalings vaccinatie hebben we bij 18 gezonde volwassenen (controles) een studie uitgevoerd zoals beschreven in **Hoofdstuk 6**. Het rabies vaccin blijkt een veilig en effectief antigeen voor het meten van zowel de B- als T-cellulaire immuunrespons tegen een neoantigeen. Met deze gegevens hebben we referentiewaarden verkregen waarbij het mogelijk is de specifieke immuunrespons op het T-cel afhankelijk rabies neoantigeen bij patiënten verdacht van een primaire of secundaire immuundeficiëntie te interpreteren.

Curriculum Vitae

Daniëlle Marianne Christèl Brinkman werd op 17 maart 1970 geboren te Dedemsvaart (Overijssel). De middelbare school werd doorlopen op het gymnasium van het Menso Alting College in Hoogeveen (Drenthe) van 1982 tot 1988. In datzelfde jaar startte zij de studie geneeskunde aan de Rijks Universiteit Groningen. Zij behaalde het propedeutisch examen in 1989, het doctoraaldiploma in 1993 en het artsexamen in april 1996 (*cum laude*).

Na het artsexamen werkte zij een aantal maanden als basisarts op de afdeling infectieziekten van de GGD te Rotterdam. Van september 1996 tot oktober 1997 werkte zij als Assistent Geneeskundige Niet In Opleiding (AGNIO) in dienst van de Stichting Ziekenhuiscentrum Apeldoorn bij de afdeling kindergeneeskunde. In november 1997 trad zij in dienst van het Academisch Ziekenhuis Leiden als AGNIO op de afdeling kindergeneeskunde. Vanaf januari 1998 tot en met april 2006 was zij in opleiding tot kinderarts gecombineerd met een promotieonderzoek als Assistent Geneeskundige In opleiding tot Klinisch Onderzoeker (AGIKO; Zon-MW stipendium) bij de afdeling Immunologie, Hematologie, Oncologie, Beenmergtransplantatie en Auto-immuunziekten (IHOBA, toenmalig hoofd: Prof. Dr. J.M.J.J. Vossen, heden: Prof. Dr. R.M. Egeler en Dr M.J.D. van Tol, hoofd immunologisch laboratorium) van het Willem-Alexander Kinder- en Jeugdcentrum (Afdelingshoofd: Dr. R.A. Holl) in het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC). De resultaten van het onderzoeksproject getiteld: "Autologe beenmergtransplantatie voor de behandeling van progressieve systemische en polyarticulaire Juveniele Idiopathische Artritis (JIA) bij kinderen: studie van het herstelproces met klinische, beeldvormende en immunologische parameters" staan weergegeven in dit proefschrift. Het academisch deel van de klinische opleiding tot kinderarts werd in het LUMC (Opleider: Prof. Dr. J.M. Wit) gevolgd; het niet-academisch deel van de klinische opleiding tot kinderarts werd van juli 2003 tot juli 2005 in het Juliana Kinderziekenhuis in Den Haag gevolgd (opleiders: Dr. G. Derksen-Lubsen, Dr. H.M. Reeser). Sinds mei 2006 is zij geregistreerd kinderarts.

Vanaf augustus 2005, in het laatste jaar van haar opleiding tot kinderarts, is zij op een beurs van het Nationaal Reumafonds als fellow kinderreumatologie/immunologie (opleiders: Dr. R. ten Cate en Dr. R.G. Bredius) verbonden aan de IHOBA afdeling van het Willem-Alexander Kinder- en Jeugdcentrum in het LUMC.

Zij is getrouwd met Rob Heetebrij, samen hebben zij twee kinderen, Thom (2002) en Myrthe (2004), en een derde op komst.

List of Publications

1. Brinkman DMC, ten Dam MM, Jol-van der Zijde CM, Hintzen RQ, ten Cate R, Wulffraat NM, te Boekhorst PAW, Vossen JM, van Tol MJD. Resetting the adaptive immune system after autologous stem cell transplantation: lessons from responses to vaccines. *J. Clin. Immunol.* 2007, *in press*
2. Brinkman DMC, de Kleer IM, Ten Cate R, van Rossum MAJ, Bekkering WP, Fasth A, van Tol MJD, Kuis W, Wulffraat NM, Vossen JM. Autologous stem cell transplantation in children with severe progressive systemic or polyarticular juvenile idiopathic arthritis: Long-term followup of a prospective clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2007 56(7):2410-2421
3. de Kleer IM, Brinkman DMC, Ferster A, Abinun M, Quartier P, van der Net JJ, ten Cate R, Wedderburn L, Horneff G, Oppermann J, Zintl F, Foster HE, Prieur AM, Fasth A, van Rossum MAJ, Kuis W, Wulffraat NM. Autologous stem cell transplantation for refractory juvenile idiopathic arthritis; analysis of clinical effects, mortality, and transplant related morbidity. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63:1318-26.
4. Wulffraat NM, Brinkman D, Ferster A, Opperman J, ten Cate R, Wedderburn L, Foster H, Abinun M, Prieur AM, Horneff G, Zintl F, de Kleer I, Kuis W. Long-term follow-up of autologous stem cell transplantation for refractory juvenile idiopathic arthritis. *Bone Marrow Transplant.* 2003; 32 Suppl 1:S61-4.
5. Brinkman DMC, Jol-van der Zijde CM, ten Dam MM, Vossen JM, Osterhaus ADME, Kroon FP, Tol MJD. Vaccination with rabies to study the humoral and cellular immune response to a T-cell dependent neo-antigen in man. *J Clin Immunol.* 2003, 23(6):528-38.
6. Wulffraat NM, Haas PJ, Frosch M, de Kleer IM, Vogt T, Brinkman DM, Quartier P, Roth J, Kuis W. Myeloid related protein 8 and 14 secretion reflects phagocyte activation and correlates with disease activity in juvenile idiopathic arthritis treated with autologous stem cell transplantation. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:236-41.
7. ten Cate R, Brinkman DM, van Rossum MA, Lankester AC, Bredius RG, Egeler MR, van Tol MJ, Vossen JM. Macrophage activation syndrome after autologous stem cell transplantation for systemic juvenile idiopathic arthritis. *Eur J Pediatr.* 2002;161:685-6.
8. Wulffraat M, de Kleer I, Brinkman D, ten Cate R, van der Net JJ, Rijkers GT, Kuis W. Autologous stem cell transplantation for refractory juvenile idiopathic arthritis: current results and perspectives. *Transplant Proc.* 2002;34:2925-6.
9. Brinkman DM, ten Cate R, Vossen JM, Smeets TJ, Kraan MC, Tak PP. Decrease in synovial cellularity and cytokine expression after autologous stem cell transplantation in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1121-3.
10. ten Cate R, van Suijlekom-Smit LW, Brinkman DM, Bekkering WP, Jansen-van Wijngaarden CJ, Vossen JM. Etanercept in four children with therapy-resistant systemic juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41:228-9.
11. Vlieger AM, van den Hoogen FH, Brinkman DM, van Laar JM, Schipperus M, Kruize AA, Wulffraat NM. [Immunology in the medical practice.XXXII. Transplantation of autologous hematopoietic stem cells for treatment of refractory auto-immune diseases; preliminary favorable results with 35 patients] *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2000;144:1588-92.
12. Van Hoeck KJ, Lilien MR, Brinkman DC, Schroeder CH. Comparing a urea kinetic monitor with Daugirdas formula and dietary records in children. *Pediatr Nephrol.* 2000;14:280-3.

13. Wulffraat NM, Kamphuis SM, van der Net, J, Brinkman DMC, ten Cate R, Kuis W. Autologous hemopoietic stem cell transplantation in 12 cases with refractory juvenile idiopathic arthritis. *Osteological Bulletin*. 2000;5:62-65.
14. Vossen JM, Brinkman DM, Bakker B, Hoogerbrugge PM, ten Cate R. Rationale for high-dose cyclophosphamide and medium-dose total body irradiation in the conditioning of children with progressive systemic and polyarticular juvenile chronic arthritis before autologous stem cell transplantation. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38:762-3.
15. Brinkman DMC. [Autologe stamceltransplantatie voor de behandeling van progressieve systemische en polyarticulaire juveniele chronische arthritis. Studie van het herstelproces met klinische beeldvormende en immunologische parameters]. *Boerhaave Commissie voor Post-academisch Onderwijs in de Geneeskunde. Nascholingsweek Kindergeneeskunde Leiden* 1999; 101-7.
16. Brinkman DM, Kuipers-Upmeijer J, Oosterhuis HJ. [Quantification and evaluation of 5 neurological equilibrium tests in test subjects and patients] *Ned Tijdschr Geneesk*. 1996;140:2176-80.

*Oh, it's such a perfect day
I'm glad I spent it with you*

*Lou Reed
(Perfect Day, Transformer 1972)*