

## Autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation bei Multipler Sklerose

### Was ist das?

Die autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation (abgekürzt: AHSZT, englisch: aHSCT) ist ein Verfahren, das einen Neustart oder „Reset“ des Immunsystems zum Ziel hat. Mit dem Verfahren werden weitestgehend alle Immunzellen zerstört und anschließend das Immunsystem neu aufgebaut. Die AHSZT, die auch als Stammzelltherapie bezeichnet wird, kann keine Zellen im Nervensystem ersetzen oder reparieren. Im Grunde ist die AHSZT eine der stärksten Immuntherapien, die man bei der Behandlung der Multiplen Sklerose durchführen kann.

Um diesen Reset des Immunsystems zu erreichen werden verschiedene Substanzen eingesetzt, vor allem das Zytostatikum Cyclophosphamid (also eine Chemotherapie) sowie ein Antikörper, der gezielt Immunzellen zerstört. Vor der Chemotherapie und AHSZT müssen zunächst die eigenen Stammzellen gesammelt werden, um sie nach der Chemotherapie zurückzugeben, damit neue Blutzellen und Immunzellen gebildet werden können.<sup>1</sup>

#### ▶ 1. Schritt: Mobilisation

Da die Stammzellen im Knochenmark wachsen, erfolgt eine so genannte Mobilisation (siehe Abbildung auf Seite 2: **Phase 1**). Dabei werden die Stammzellen stimuliert, um aus dem Knochenmark ins Blut zu wandern. Dies geschieht durch den Einsatz einer gering dosierten Chemotherapie plus eines Wachstumsfaktors. Danach wird regelmäßig im Blut nachgesehen, ob die Stammzellen schon auftauchen. Sollten genug nachweisbar sein, erfolgt eine so genannte Leukapherese. Dieses Verfahren ist so ähnlich wie eine Blutwäsche bei Nierenkranken: Über eine Maschine werden die Stammzellen aus dem Blut gesammelt, alle anderen Blutbestandteile fließen in den Körper zurück. Im Anschluss werden die Stammzellen eingefroren und die/der Patient:in kann für einige Zeit nach Hause.

#### ▶ 2. Schritt: Konditionierung und Transplantation

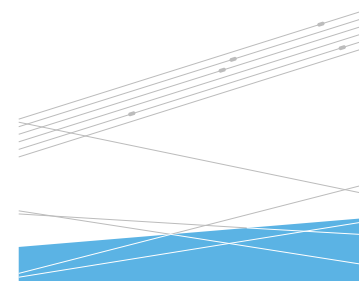
Zur eigentlichen Transplantation kommt der Patient auf eine Transplantationsstation (s. Abb. S. 2: **Phase 2**). Zu Beginn erfolgt dann eine Hochdosis-Chemotherapie in Kombination mit einem Antikörper, die Konditionierung genannt wird und ca. vier Tage dauert. Zum Ende der Chemotherapie werden die aufgetauten Stammzellen über die Vene wie eine Blutkonserve zurückgegeben. Das ist die eigentliche Transplantation. Die Zellen wandern wieder ins Knochenmark und siedeln sich dort an. Bis die Stammzellen neue reife Blutzellen in ausreichender Menge produzieren, vergehen in der Regel ca. 10 Tage, während derer die/der Patient:in sehr wenige weiße und rote Blutkörperchen, bzw. Blutplättchen hat.

In dieser Phase besteht eine erhöhte Anfälligkeit für Infektionen, weshalb Kontakte mit anderen Menschen eingeschränkt werden müssen; diese Zeit müssen die Patient:innen im Einzelzimmer der Transplantationsstation verbringen. Sobald sich die Zahl der weißen Blutzellen ausreichend erholt hat, ist eine Entlassung aus dem Krankenhaus möglich.

#### ▶ 3. Schritt: Nachsorge

Die ersten 100 Tage, also gut drei Monate, nach der Transplantation besteht weiterhin eine deutlich erhöhte Infektgefahr. Hier erfolgt die Nachsorge mit Überwachung des Immunsystems und vorübergehender weiterer Gabe von vorbeugenden Medikamenten gegen Infektionen (s. Abb. S. 2: **Phase 3** Nachsorge). Diese Betreuung muss von einer/einem mit Transplantationen erfahrenen Ärztin oder Arzt erfolgen. Man geht davon aus, dass das Immunsystem erst ein Jahr nach der Transplantation wieder im Wesentlichen normal funktioniert.

<sup>1</sup> Hier kommt auch der Begriff „autolog“ (= selbst) her. Im Gegensatz dazu werden in der Krebstherapie auch Stammzellen von Stammzellspendern eingesetzt; das ist dann eine „allogene“ (= anders) Therapie. Diese ist deutlich gefährlicher und wird bei MS nicht durchgeführt.



## Übersicht über eine AHSZT

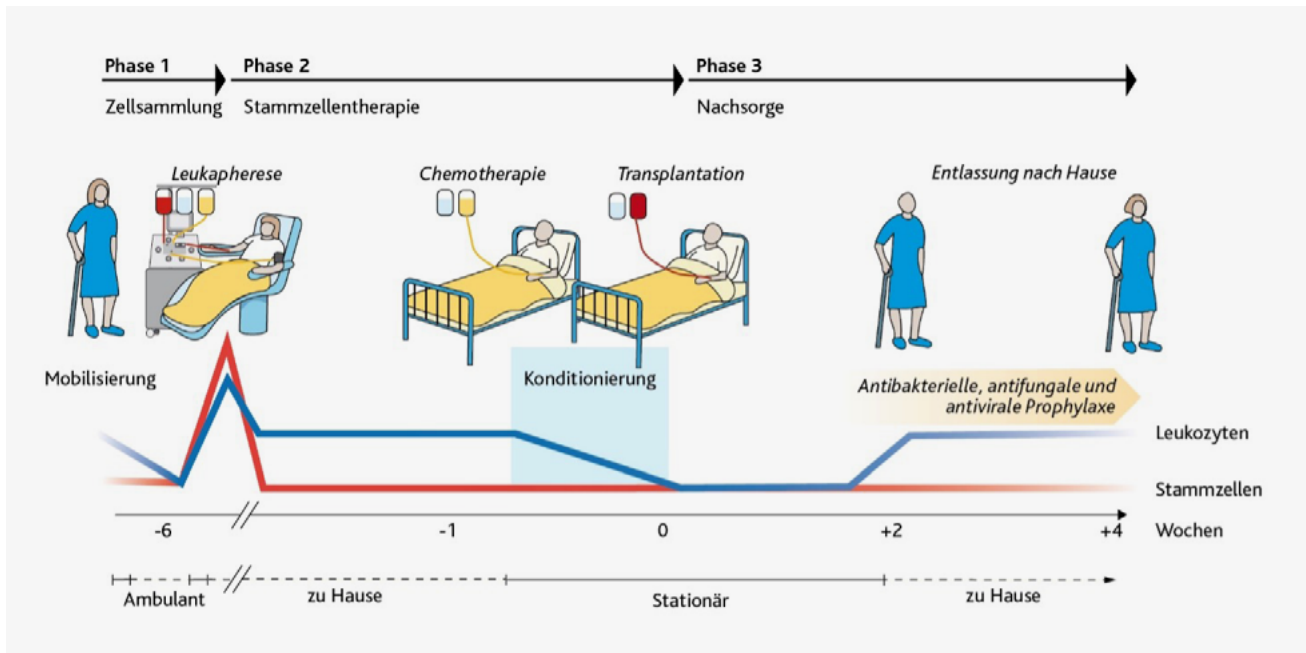


Abb. nach Muraro et al. 2017

Antibakterielle, antifungale und antivirale Prophylaxe = Medikamente zur Vorbeugung von Infektionen mit Bakterien, Pilzen, Viren

### Wie wirksam ist die AHSZT bei MS?

Die AHSZT ist bis heute keine fest etablierte Therapie bei MS. Eine Behandlung in Deutschland ist bislang nur als Heilversuch im Einzelfall möglich. Allerdings wird die AHSZT seit den 1990er Jahren vor allem in so genannten Kohorten untersucht. Kohorten sind Gruppen von Patient:innen, die mit der gleichen Therapie behandelt wurden. Da es zu diesen Kohorten keine Kontrollgruppen mit anderen Therapien gibt, kann man den Nutzen einer Behandlung nicht so sicher abschätzen, wie in einer so genannten randomisierten (zufallsverteilt), kontrollierten (mit Kontrollgruppe) Studie. Zwei solcher Studien liegen bei MS vor. Eine erste italienische Studie untersuchte 21 Patient:innen und zeigte weniger Kernspinaktivität unter AHSZT gegenüber einer Mitoxantrontherapie nach 4 Jahren. In einer zweiten amerikanischen Studie mit 110 Patient:innen, die zwei Jahre lang untersucht wurden, zeigten 60 % (also fast  $\frac{3}{5}$ ) in der Kontrollgruppe mit einer zugelassenen MS-Therapie eine Zunahme der Beeinträchtigung, gegenüber 6 % in der Gruppe mit AHSZT. Zusätzlich zeigte sich im Durchschnitt sogar eine Abnahme der Beeinträchtigung in der AHSZT-Gruppe.

Im Jahr 2020 wurden die Daten aus allen verfügbaren Studien mit gut 1.500 Patient:innen nach AHSZT ausgewertet, wobei die meisten Studien Kohortenstudien waren. Ohne Zunahme der Beeinträchtigung blieben über 2 Jahre 74 % (also  $\frac{3}{4}$ ) der Patient:innen; dabei ergaben sich bei schubförmiger MS 81 %, bei primär progredienter MS 78 % und bei sekundär progredienter MS 60 %.

Zusätzlich wurden die so genannten NEDA-Raten untersucht. NEDA (No Evidence of Disease Activity) bedeutet „kein Auftreten von Schüben, kein Fortschreiten der Behinderung und keine Krankheitsaktivität im Kernspintogramm“. Die NEDA-Raten liegen bei AHSZT-Studien bei bis zu 90 %, bei den stärksten zugelassenen MS-Therapien bei 50 % nach 2 Jahren. Ein deutlicher Unterschied besteht auch nach 5 Jah-

ren. Allerdings ist der Vergleich problematisch, weil die großen Medikamentenzulassungsstudien (oft bis zu 1.000 Patient:innen) nicht gut mit den kleineren Kohortenstudien zur AHSZT (meist weniger als 100 Patient:innen) vergleichbar sind.

### Welche MS-Patient:innen profitieren von einer AHSZT?

Der größte Effekt konnte bei hoch aktiver schubförmiger MS dokumentiert werden mit vielen Schüben und Kernspinaktivität, wenn die Beeinträchtigung noch nicht zu weit fortgeschritten ist, die Patient:innen noch nicht lange eine MS haben und jung sind.

### Welche Risiken bestehen bei einer AHSZT?

Zunächst müssen die kurzfristigen Komplikationen innerhalb von 100 Tagen nach der AHSZT von langfristigen unterschieden werden. Kurzfristig bestehen häufige Risiken wie vor allem allergische Reaktionen auf die verwendeten Medikamente, Fieber, Schleimhautentzündungen und Infektionen. Diese können, wie z.B. die Infektionen und Schleimhautentzündungen, bei bis zu 70 % auftreten und sind fast immer gut behandelbar. Es kommen aber auch schwere Infektionen vor. Sehr selten können die kurzfristigen Komplikationen unbeherrschbar werden und sogar zum Tod führen. In einer Auswertung von gut 1.500 Patient:innen aus verschiedenen Studien seit 1990 findet sich insgesamt eine Sterblichkeit direkt durch die AHSZT von 1 %. In den letzten 10 Jahren liegt das Risiko eher bei 0,2 %. Das Risiko ist höher bei älteren, schwer beeinträchtigten Patient:innen.

Langfristige Risiken sind Schädigung der Fruchtbarkeit bei Frauen und Männern. Je älter die Frauen sind, desto größer ist das Risiko, dass die Menstruation auch langfristig ausbleibt. Deshalb sollten, wenn die Familienplanung noch nicht abgeschlossen ist, Eizellen bzw. Samenzellen vor der AHSZT gesammelt und eingefroren werden.

Späte Risiken sind so genannte Zweitautoimmunerkrankungen, wie eine Schilddrüsenentzündung, entzündliche Darmerkrankungen oder auch Schädigungen im Gerinnungssystem. Diese können bei bis zu 5 % auftreten. Auch von einem erhöhten Krebsrisiko muss ausgegangen werden: ca. 3 % der Transplantierten entwickeln bösartige Tumore.

### ► Zusammenfassung

Nach aktuellem Kenntnisstand ist die AHSZT nicht nur die eingreifendste und nebenwirkungsreichste, sondern vermutlich auch die effektivste Therapieform für hochentzündliche bzw. hochaktive Multiple Sklerose. Bei der Unterdrückung von Krankheitsaktivität scheint sie den zugelassenen Therapien gegenüber überlegen, wobei dies nicht im Rahmen einer größeren kontrollierten Studie überprüft wurde. Dem stehen die Risiken von Komplikationen bis hin zum Tod gegenüber.

### Autor:innen

Diese Information wurde durch MS-Betroffene und Mitglieder der Task Force AHSZT des Krankheitsbezogenen Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) entwickelt, und schließlich von Gremien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN-Kommission Neuroimmunologie), des KKNMS, des Berufsverbands Deutscher Neurologen (BDN), des Berufsverbands Deutscher Nervenärzte (BVDN), der Deutschen Gesellschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e. V. (DAG-HSZT) und der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG) geprüft.

Eine ausführliche Information und Aufklärung zu Nutzen und Risiken und zur Möglichkeit der Durchführung kann in MS-Behandlungszentren, die eine AHSZT durchführen, erfolgen.

### Weitere Informationen finden sie hier:

Information zum  
Schweizer Finanzierungsweg

Broschüre aus 2010, von verschiedenen  
MS-Gesellschaften finanziert

Dieser Aufklärungsbogen entstand in enger Abstimmung mit folgenden Organisationen:

