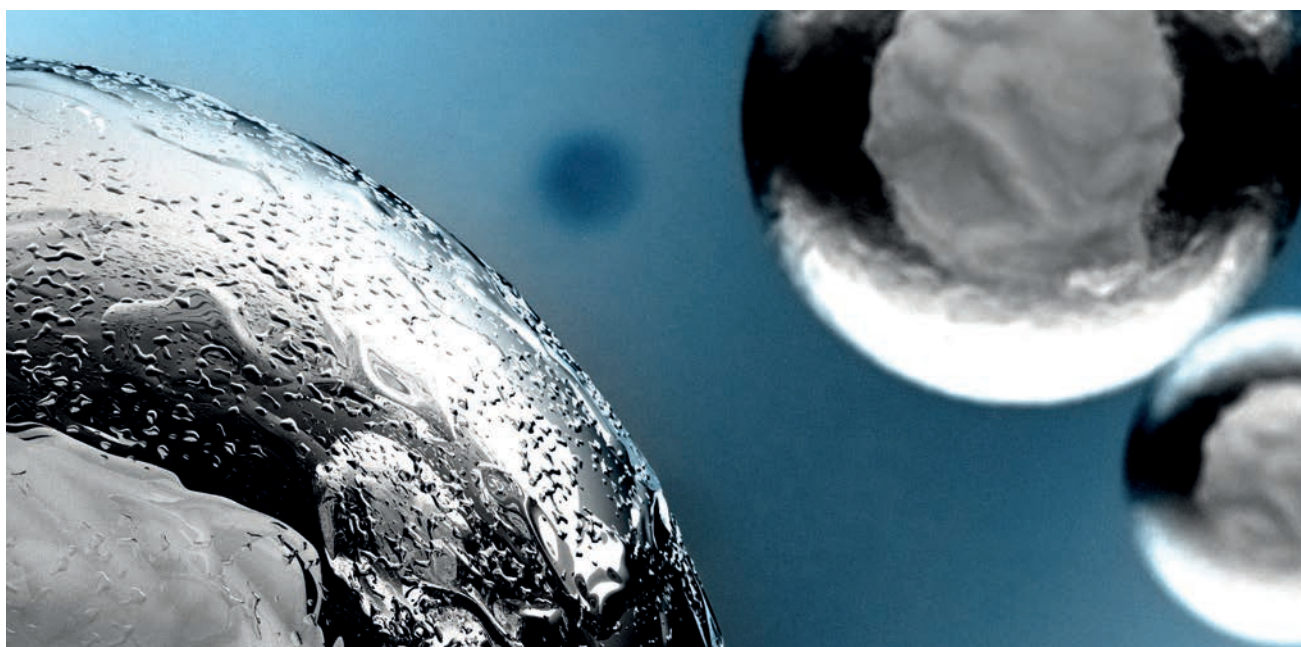


Task Force aHSCT des KKNMS in Zusammenarbeit mit DGN, BDN, BVDN, DMSG, DAG-HSZT

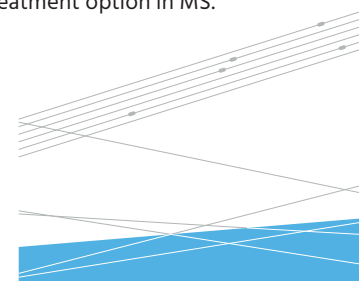
Empfehlungen zum Einsatz der autologen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (aHSCT) bei Multipler Sklerose in Deutschland



Abstract

Although no curative treatment is yet available for multiple sclerosis (MS), the past three decades witnessed substantial progress in the development of disease-modifying medications, and the aim of treatment has changed from simply reducing relapse rates to achieving complete and durable disease control. Autologous hematopoietic stem cell transplantation (AHST) aims to eliminate a pathogenic immune repertoire through intense short-term immunosuppression, and to subsequently rebuild a new and healthy immune system in the hope that immune tolerance will be re-established. A number of open-label, uncontrolled studies over the past 20 years reported high efficacies of AHST for controlling MS inflammatory disease activity, while immunological studies provided evidence for qualitative im-

mune resetting following AHST. These data and improved safety profiles of transplantation procedures spurred interest in using AHST as a standard treatment option for MS. Here, we provide the first update of a consensus paper on the up-to-date optimal use of AHST in the management of MS in Germany. Current data indicates that patients who are most likely to benefit from AHST are young, ambulatory, and have high disease activity. Further clinical trials including registry-based analyses are urgently needed to better define the efficacy, safety profile, and cost-effectiveness of AHST compared to other high efficacy therapies and to position its impact as a treatment option in MS.



Zusammenfassung

Der Einsatz der autologen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (AHST) bei Multipler Sklerose hat in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Die AHST zielt darauf ab, durch intensive kurzfristige Immunsuppression ein pathogenes Immunrepertoire zu eliminieren mit nachfolgender Rekonstitution eines neuen, toleranten Immunsystems. Eine Reihe offener, nicht-kontrollierter Studien in den letzten 20 Jahren berichteten über eine deutliche Reduktion von MS-Krankheitsaktivität nach AHST, und in immunologischen Begleitstudien zeigten sich Hinweise für eine qualitative Neuausrichtung des Immunsystems infolge AHST. In diesem aktualisierten konsensbasierten Artikel stellen wir, basierend auf gegenwärtigen Daten,

Empfehlungen zum Einsatz der AHST bei MS-Betroffenen in Deutschland vor. Erkrankte, die am wahrscheinlichsten von einer AHST profitieren, weisen eine hohe Krankheitsaktivität auf, sind jünger und gefähig. Leitliniengemäß kann bei Krankheitsdurchbruch in Form von Schüben und MRT-Aktivität unter einer hoch-effizienten Therapie, d.h. einem Präparat der Wirksamkeitskategorie 3, eine AHST erwogen werden. Weitere klinische Studien einschließlich registergestützter Analysen sind dringend erforderlich, um die Wirksamkeit, das Sicherheitsprofil und die Kosteneffizienz der AHST im Vergleich zu anderen hochwirksamen Therapien besser zu definieren und die Bedeutung der AHST als Behandlungsoption der MS besser zu positionieren.

Einleitung

Die autologe Stammzelltransplantation gewinnt international zunehmend an Bedeutung in der Therapie aggressiver MS-Verläufe. Trotz weltweit knapp 5.000 publizierter Patient:innen mit dokumentierter AHST (Nabishadeh et al., 2022) sind noch viele Fragen zum Einsatz bei MS unklar.

Die hier präsentierten Empfehlungen wurden als unsystematischer Expertenkonsensus von der Arbeitsgruppe zur Stammzelltransplantation bei MS unter dem Dach der German MS Study Group des klinischen Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS), der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V.

(DAG-HSST) und dem Bundesverband der Selbsthilfe (DMSG) entwickelt. Sie sollen helfen, die für die AHST am besten geeigneten Patient:innen zu identifizieren, Kostenübernahmen seitens der Krankenkassen zu erleichtern und nach einem gemeinsamen Standard die Transplantationen durchzuführen, nachzubetreuen und neben dem Deutschen Register für Stammzelltransplantation (DRST) auch im deutschen MS-Register zu dokumentieren. Es muss das Ziel sein, alle Erfahrungen zur AHST bei MS, einschließlich der Fälle jenseits der u.g. Konsenskriterien, systematisch zu dokumentieren, um langfristig datenbasiert zu klaren Indikationskriterien zu kommen.

1. Kriterien für den Einsatz der AHST

Unterschieden werden engere und erweiterte Kriterien, abgestimmt mit dem Schweizer Standard zur AHST bei MS (Stathopoulos et al., 2021). Die engeren Kriterien entsprechen den in Zusammenarbeit von ECTRIMS (European Committee on Treatment and Research in MS) mit der europäischen Gesellschaft für Blut- und Knochenmarkstransplantation (Muraro et al., 2025) entwickelten Kernkriterien. Diese stimmen ebenso mit den Kriterien der amerikanischen MS-Gesellschaft (NMSS, Miller et al., 2021) basierend auf Empfehlungen der amerikanischen Gesellschaft für Blut- und Knochenmarkstransplantation (ASBMT, Cohen et al., 2019) überein.

Auch wenn die AHST vermutlich die wirksamste Immuntherapie der MS darstellt und einen Reset des Immunsystems bewirken könnte, stellt sie keine regenerative Therapie dar. Je jünger die Betroffenen sind, je kürzer der MS-Verlauf und je größer die entzündliche Aktivität, widergespiegelt in MR-Aktivität (neue/größere progrediente T2-Herde und Kontrastmittel-Anreicherungen) und Schubfrequenz, desto wahrscheinlicher ist ein Therapieerfolg. Bei progredienten Verläufen und fehlender MRT-Aktivität ist die Datenlage bisher unzureichend. Bei fortgeschrittener Erkrankung mit langem Verlauf, höherem Lebensalter und größerer Beeinträchtigung sprechen die Daten gegen einen realistischen Nutzen der Therapie, welcher die Risiken einer Transplantation

rechtfertigen würde. Zusätzlich ist neue entzündliche Aktivität im MRT in allen bisherigen Kriterien enthalten. Im Folgenden werden die Kriterien einzeln diskutiert und dann tabellarisch für die schubförmige und sekundär progrediente MS (SPMS) zusammengefasst. Die primär progrediente MS (PPMS) wird gesondert am Schluss diskutiert.

Verlaufsform

Grundsätzlich kommt die AHST in erster Linie bei schubförmiger MS zum Einsatz. Die Daten zur SPMS und die wenigen Daten zur PPMS sprechen für eine deutlich geringere Wirksamkeit. (Braun et al., 2024). Bei früher Konversion in eine SPMS sowie anhaltender entzündlicher Aktivität oder jungem Lebensalter ohne schwere Beeinträchtigung kann dennoch nach EBMT-Kriterien (Sharrack et al., 2020) eine AHST erwogen werden. Zur PPMS siehe unten.

Lebensalter

Jenseits des 50. Lebensjahres ist eine AHST, ähnlich wie alle anderen hoch wirksamen MS-Immuntherapien, kritisch zu diskutieren. Eine geringere Regenerationsfähigkeit des Nervensystems, ein Altern des Immun- und Nervensystems, Komorbiditäten und das Risiko für andere Organerkrankungen sprechen gegen die AHST in dieser Altersgruppe. Bei höherem Lebensalter sind daher ein kurzer Krankheitsverlauf und eine hohe entzündliche Aktivität notwendig, um eine AHST zu erwägen.

Beeinträchtigung und Beeinträchtigungsprogression

Eine freie Gehstrecke von noch 100 m oder auch mit Hilfe deutlich mehr als 100 m (EDSS 6.0) wird generell als Grenze angesehen, basierend auf der Studienlage und unter der Vorstellung, dass die Degeneration im Nervensystem nicht zu weit fortgeschritten sein darf. In Einzelfällen kann bei sehr jungem Lebensalter, kurzem, hoch aggressivem Verlauf und hoher Entzündungsaktivität oder bei klinisch und paraklinisch führender spinaler Schädigung mit Beeinträchtigung der unteren Extremität auch jenseits von EDSS 6.0 eine AHST erwogen werden. Genauso kann gegebenenfalls auch ein:e aktuell kaum beeinträchtigte:r Patient:in behandelt werden, wenn die entzündliche Aktivität (viele Schübe, hohe MR-Aktivität) und die Beeinträchtigung in den Schüben hoch sind. Die minimale Beeinträchtigung mit einem EDSS von mindestens 3.0 ist als Orientierung anzusehen. Auch die Progressionsdynamik kann in den Vordergrund gestellt werden. So wird in den EBMT-Kriterien basierend auf Menon et al. (2013) auch ein EDSS 6.0 nach maximal 5 Jahren Krankheitsverlauf bzw. ein EDSS 6.0 vor dem 40. Lebensjahr als alleiniges Kriterium akzeptiert (Sharrack et al., 2020)

Krankheitsdauer

Generell sollte die MS nicht länger als 10 Jahre bestehen (sichere Erstmanifestation, nicht Diagnosezeitpunkt), basierend auf der Studienlage und ebenfalls unter der Vorstellung, dass bei längerem Verlauf die Degeneration eine zunehmende Rolle spielt. Auch hier muss im Einzelfall differenziert werden. Bei MS-Beginn im Kindes- bzw. Jugendalter kann auch jenseits von 15 Jahren MS-Dauer eine AHST erwogen werden. Bei älteren Patient:innen sollte dies nur bei sehr hoher Entzündungsaktivität in Betracht kommen.

Schübe

Grundsätzlich sollte Schubaktivität in der Zeit vor der Transplantation (innerhalb der letzten 2 Jahre) vorliegen. Angesichts der Heterogenität von Schüben und der Unsicherheit in der Diagnostik sollten im Idealfall nur Schübe mit EDSS-relevanten Veränderungen gewertet werden. Allerdings kann bei hoch aktiven Verläufen die Differenzierung zwischen Schub und Progression schwierig sein. Je unsicherer die Schubklassifikation, desto wichtiger sind andere Kriterien zur Indikationsstellung: MRT-Aktivität, Lebensalter, Krankheitsdauer. In den Kriterien nach Menon (2013) wird eine SPMS-Konversion seit weniger als 3 Jahren für die Klassifikation als aggressive MS genannt und kann damit als ausreichend für die Indikationsstellung nach EBMT gelten (Shararck et al., 2020). Eine Abgrenzung der früh zur SPMS konvertierten RRMS von der PPMS mit aufgelagerten Schüben ist nicht immer eindeutig möglich. Die Indikationsstellung wird davon nicht berührt.

MRT-Aktivität

Grundsätzlich werden MRT-Aktivität, also neue Kontrastmitteleinlagerung(en) oder neue/größenprogrediente T2-Läsionen im letzten Jahr, gefordert, wobei international kein Konsens über die Anzahl der Läsionen besteht. Allerdings kann eine hoch effektive Therapie möglicherweise zur Suppression der MR-Aktivität bei klarem klinischem Progress führen. Ob dieser Progress neurodegenerativ zu werten ist oder als Ausdruck einer diffusen Entzündung, die sich im MRT nicht abbildet, ist unklar. Ohne Zweifel bilden Kontrastmitteleinlagerungen und T2-Läsionen nur einen Teil der MRT-Entzündungsaktivität bei MS ab. Deshalb sind auch Betroffene ohne MRT-Aktivität geeignet, sofern sie jung sind, eine kurze Krankheitsdauer und eine erhebliche Progressionsdynamik zeigen. Allerdings ist die Datenlage zum Nutzen unklar.

Vorangegangene Immuntherapie

Grundsätzlich ist das Versagen einer hochpotenten Medikation (Ublituximab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Rituximab, Natalizumab, Alemtuzumab oder eine ähnlich aktive Substanz) auch mit Blick auf eine Kostenübernahme zu fordern. Allerdings kann bereits bei massivem Progress unter einer Erstmedikation eine AHST sinnvoll sein, um nicht den günstigsten Zeitpunkt für eine AHST zu versäumen. Das Gleiche gilt für die Dauer einer Vormedikation.

Einsatz bei primär progredienter MS

Zur primär progredienten MS (PPMS) liegt keine Studie vor, wenn auch PPMS-Daten in Kohorten mit progredienten Patient:innen enthalten sind (Braun et al., 2024). Die meisten Immuntherapien wirken bei PPMS nicht überzeugend. Auch der Nutzen einer Anti-CD20-Therapie ist trotz Zulassung in kritischer Diskussion (Hay et al., 2023). Der klassische PPMS-Patient, eher männlich, um die 50 Jahre alt, oft sehr langsam schleichend im Beginn mit führend spinalem Verlauf und wenig Entzündungsaktivität, erscheint für eine AHST wenig geeignet. Andererseits finden sich primär progrediente, entzündliche Verläufe auch bei jungen Menschen. Zusammen mit dem pathophysiologischen Konzept, dass die MS grundsätzlich eine progrediente Erkrankung mit unterschiedlichem Ausmaß an aufgesetzter fokaler Entzündungsaktivität ist, ist eine AHST auch bei PPMS in Einzelfällen zu erwägen. Sie stellt aktuell bei aggressiver PPMS zur Anti-CD20-Therapie die einzige Alternative dar. Idealerweise erfüllen diese Patient:innen Aktivitätskriterien durch MRT-Aktivität und/oder aufgesetzte Schübe. Ohne MR-Aktivität unter einer Anti-CD20-Therapie ist eine PPMS nur bei aggressivem Verlauf (Menon et al., 2013), also EDSS 6.0 nach 5 Jahren oder EDSS 6.0 vor dem 40. Lebensjahr zu erwägen. Findet sich keine MR-Aktivität ohne Immuntherapie, ist eine AHST bei PPMS vermutlich nicht hilfreich.

Tabelle 1: Empfehlungen zu Einsatz

Die im Folgenden genannten Kriterien sind bislang alle keine sicheren Prädiktoren für ein Ansprechen der AHST, sondern sollen einen Korridor zum Einsatz beschreiben. Deshalb müssen sie individuell geprüft werden und müssen auch nicht zwangsläufig immer erfüllt sein. Aktuell handelt es sich in allen Fällen weiter um individuelle Heilversuche.

Parameter	Kernkriterien	Erweiterte Kriterien
Alter (Jahre)	18 – 45	46 – 55
EDSS	3.0 – 6.0 ¹	≤ 6.5
Krankheitsdauer (Jahre)	≤ 10	≤ 15
Verlaufsform	RRMS oder SPMS mit Progression seit ≤ 5 Jahren	RRMS oder PPMS und SPMS mit Progression seit ≤ 5 Jahren
Klinische Aktivität in den letzten 12 – 24 Monaten	In den letzten 12 Monaten: ≥ 1 Schub mit EDSS-Zunahme ² oder ≥ 2 Schübe mit/ohne EDSS-Zunahme ²	In den letzten 24 Monaten: ≥ 1 Schub mit/ohne EDSS-Zunahme ²
Klinische Progression in den letzten 12 – 24 Monaten	In den letzten 12 Monaten: Zunahme im EDSS ²	In den letzten 24 Monaten: Zunahme im EDSS ¹ oder Zunahme in anderen Scores (MSFC) um ≥ 20%
MRT-Aktivität in den letzten 12 – 24 Monaten²	In den letzten 12 Monaten: ≥ 1 Gd+ Läsion oder ≥ 1 neue oder vergrößerte T2-hyperintense Läsionen ≥ 3 mm	In den letzten 24 Monaten: ≥ 1 Gd+ Läsion oder ≥ 1 neue oder vergrößerte T2-hyperintense Läsionen ≥ 3 mm
Therapieversagen	Versagen von ≥ 1 hoch wirksamen (Ocrelizumab, Ofatumumab, Ublituximab, Rituximab, Natalizumab, Alemtuzumab oder ähnlich aktiver) Substanz	Versagen von mindestens 1 höher wirksamen MS-Therapie (Kategorie 2 oder 3)

¹ Bei Progression im Schub können auch höhere EDSS-Werte vorliegen, die eine aHST rechtfertigen, genauso wie im schubfreien Intervall dann auch Werte < 3.0 vorliegen können.
² Zunahme im EDSS: 1 Punkt für Patient:innen mit EDSS < 5.5, 0.5 Punkte bei EDSS ≥ 5.5.

2. Durchführung der aHST bei MS

Therapieentscheidung

Entscheidung eines Stammzell-Boards (zwei Neuroimmunologen, Hämatonkologe mit Erfahrung in der hämatopoetischen, idealerweise auch allogenen Stammzelltransplantation, idealerweise auch Neuroradiologe) basierend auf klinischen Informationen und der MRT-Präsentation. Zu fordern ist die schriftliche Dokumentation des Beschlusses.

Aufklärung

Eine umfassende Information in mündlicher und schriftlicher Form, idealerweise zusammen mit Angehörigen und in mehreren Gesprächen, muss neben den Chancen auch die Risiken, vor allem das Mortalitätsrisiko, das Risiko für die Fertilität sowie die Langzeitriskien von Krebserkrankungen und sekundären Autoimmunerkrankungen adressieren.

Abstand zu Vortherapien

Allgemeine Regeln lassen sich nicht formulieren. Angesichts des aggressiven Verlaufs muss im Einzelfall eine kritische Abwägung erfolgen, ob eine aHST unter noch immunologisch wirksamer Therapie vertreten werden kann.

Voruntersuchungen

EKG, Herzecho, Lungenfunktionstest, negativer Schwangerschafts-

test. Fakultativ auch Röntgen-Thorax, Abdomen-Sono, HNO- und Zahnärztliche, Urologische und Gynäkologische Vorstellung.

Screenings vor aHST

Screening auf CMV, EBV, VZV, HSV1+2, HIV, Hepatitis-B und C Viren und Toxoplasmose bei allen Patient:innen. Andere Infektions-Screenings, abhängig vom geografischen Standort.

Impfstatus überprüfen und ggf. auffrischen (u.a. Influenza, SARS-CoV-2).

Fertilitätserhaltende Maßnahmen

Gemäß den Sicherheits- und Warnhinweisen der Produktinformationen kann die Behandlung mit Cyclophosphamid zur Keimbahnschädigung (Eizellen und Spermien) führen. Frauen und Männer müssen ausführlich über die Risiken für die Fertilität und ein mögliches vorzeitiges Klimakterium sowie mögliche Eizell- und Spermienkonservierung aufgeklärt werden. Dies sollte vorzugsweise über Zentren oder Praxen mit Erfahrungen mit onkologischen Therapien erfolgen (z.B. Fertiprotect-Netzwerk).

Mobilisation

Die Mobilisation erfolgt mit 1-2g/m² Cyclophosphamid und G-CSF 5 µg/kg Körpergewicht / Tag bis zur Leukapherese. Leukapherese und Kryokonservierung werden gemäß den lokalen

Standards durchgeführt. Eine Kryokonservierung von 48 x 10⁶ CD34⁺-Zellen/kg in 2-4 Fraktionen wird empfohlen. Idealerweise sollten 1-2 Fraktionen gegeben werden und den Rest als Backup erhalten bleiben. Für die Reinfusion sind mindestens 3 x 10⁶ CD34⁺-Zellen/kg Körpergewicht erforderlich. Wenn die Zielzellzahl nicht erreicht werden konnte, kann Plerixafor ergänzend verabreicht werden bzw. eine zweite Behandlung mit G-CSF 10 µg/kg Körpergewicht einmal täglich beginnend 3 Wochen nach der ersten Phase, verbunden mit Prednison 1 mg/kg/ Körpergewicht/Tag p.o., um die Triggerung eines Schubes zu verhindern. Eine Ex-vivo-CD34⁺-Zellselektion oder T-Zell-Depletion wird nicht durchgeführt. Wenn das Transplantat vom Zellhersteller freigegeben wird, kann die Konditionierung und AHSCT erfolgen.

Konditionierung

Das Konditionierungsschema sollte vorzugsweise 200 mg/kg Körpergewicht Cyclophosphamid (4x50 mg/kg KG) verwenden. Alternativ zur Konditionierung mit Cyclophosphamid kann auch das BEAM (BCNU, Etoposid, Cytarabin, Melphalan)-Protokoll verwendet werden. Einige wenige Daten sprechen möglicherweise für eine größere Wirksamkeit von BEAM (Silverberg et al., 2024): Angesichts der höheren Toxizität von BEAM ist die alleinige Konditionierung mit Cyclophosphamid aktuell als Standard anzusehen.

Die in-vivo-Depletion von restlichen oder reinfundierten autoreaktiven Zellen erfolgt durch Zugabe von Anti-Thymozyten-Globulin (Thymoglobulin®) in einer kumulativen Dosis von 5-7,5 mg/kg Körpergewicht oder von Anti-T-Lymphozyten-Globulin (Neovii®) in einer kumulativen Dosis von 60 mg/kg vor der AHSCT (Burt et al., 2022). Prämedikation zur Vermeidung allergischer Reaktionen, Infusion und Begleitmedikation werden gemäß den lokalen Protokollen durchgeführt. Insbesondere ist während der Therapie mit Cyclophosphamid eine supportive Therapie mit Mesna zur Prävention einer hämorrhagischen Cystitis durchzuführen.

Auch ATG/ATLG bedürfen einer prophylaktischen Medikation gemäß lokalem Standard.

Transplantation, Prophylaxen und Monitoring nach Infusion

Nach der Reinfusion bleiben die Patient:innen bis zum bestätigten Engraftment gemäß den Richtlinien des Standorts in stationärer Behandlung. Nach Reinfusion sind folgende Maßnahmen bis zur Entlassung sinnvoll: tägliches Blutbild, jeden zweiten Tag Leber-, Nierenfunktion, Gerinnungsfunktion abhängig vom Verlauf. G-CSF

(5 µg/kg KG) kann zur Beschleunigung der Regeneration (ab Tag +5) oder bei anhaltender Neutropenie verabreicht werden.

Alle Patient:innen sollten mindestens 100 Tage nach der Transplantation oder bei Bedarf länger, bis sie klinisch stabil sind, unter routinemäßiger Mitbetreuung durch den Spezialisten des Transplantationsprogramms bleiben. Die Immunrestitution kann individuell sehr unterschiedlich schnell verlaufen, so dass auch nach den ersten 100 Tagen eine hämato-onkologische Expertise begleitend notwendig ist. Nach der Entlassung werden alle AHSCT-Patient:innen bis zu 1 Monat nach der Transplantation wöchentlich ambulant überwacht. Die Prophylaxe einer Herpes-simplex-Virus-Reaktivierung umfasst z.B. orales Aciclovir bis zu 6 Monate und dem Vorliegen einer T-Helferzellzahl (CD4⁺) von mindestens 200/µl. Die Prophylaxe gegen Pneumocystis jirovecii und Toxoplasmose-Infektionen soll z.B. mit Sulfametoxazol/Trimethoprim für mindestens 6 Monate und bis CD4⁺ 200/ul erfolgen. Bei Unverträglichkeit kann alternativ orales Atovaquon verabreicht werden oder auch (bei Seronegativität für Toxoplasmose) eine monatliche Pentamidin-Inhalation oder Infusion erfolgen.

Alle Patient:innen werden wöchentlich bis zum 30. Tag, danach bei jedem Besuch, per PCR im peripheren Blut auf CMV und EBV überwacht. Mögliche Reaktivierungen werden überwacht und eine vorbeugende Behandlung gemäß den Richtlinien der Standorte durchgeführt. Zusätzliche routinemäßige Sicherheitsbesuche, wie vom Hämatologen/Transplantationsspezialisten vor Ort empfohlen, werden gemäß den lokalen Protokollen durchgeführt.

Andere Infektionsprophylaxen

Eine antimykotische Prophylaxe wird nicht standardmäßig empfohlen. Bei protrahierter Neutropenie können Posaconazol, aber auch andere Medikamente wie Fluconazol oder Itraconazol oder Miconazol gemäß den lokalen Richtlinien gegeben werden. Ofloxacin oder Ciprofloxacin zur Infektprophylaxe in der Neutropenie können gemäß lokaler Richtlinie gegeben werden. Eine Behandlung mit Ganciclovir oder Valganciclovir kann bei nachgewiesener replikativer Reaktivierung oder Infektion mit CMV (positive PCR) erfolgen.

Transfusionen

Alle Blutprodukte zur Applikation im ersten Jahr nach Transplantation sollten gemäß den Richtlinien und Protokollen des Standorts für autologe Stammzelltransplantationen verabreicht werden.

Tabelle 2: Sicherheitsmonitoring

Zeitpunkt	Blutbild, CRP, Kreatinin, Bilirubin, Transaminasen, LDH	Zellulärer Immunstatus und IgG	CMV/EBV-PCR
Woche 1 – 4 nach Entlassung	X		X
Woche 4 nach Entlassung	X	X	X
Monatlich bis 6 Monate nach Tx	X	X	X
> 6 Monate nach Tx	individuell	individuell	individuell

Weitere Therapeutika

Antiemetika werden gemäß den örtlichen Praxisverfahren oder institutionellen Richtlinien verabreicht. Die Verabreichung und Verwaltung von Flüssigkeiten erfolgen gemäß den örtlichen Richtlinien.

Hämatologisches Verlaufsmoitoring

Eine Überwachung auf lymphoproliferative Erkrankungen nach der Transplantation (PTLD, post transplant lymphoproliferative disease) erfolgt gemäß lokaler Praxis.

Alle Patient:innen sollten in der Aplasie im Einzelzimmer behandelt werden, idealerweise mit geeigneten Reinlufterrichtungen (Laminar Flow oder HEPA) gemäß den Akkreditierungsstandards des Joint Accreditation Committee ISCT-Europe and EBMT (JACIE).

Impfungen nach Therapie

Der Impfschutz für alle Impfungen geht durch die Transplantation meist teilweise oder vollständig verloren. Nachimpfungen sollen nach Empfehlungen der Transplantationsgesellschaften erfolgen mit individueller Risikoabwägung im MS-Kontext. Impfungen nach der Behandlung sollten 6 Monate nach AHST mit inaktivierten Impfstoffen und 24 Monate nach AHST mit attenuierten Lebendimpfstoffen gemäß Richtlinien begonnen werden. Die Impfstoffwahl erfolgt nach Verfügbarkeit und aktuellen Empfehlungen der STIKO, der DAG-HSST (<https://www.dag-kbt.de>) und der deutschen Gesellschaft für Hämatookologie (<https://www.onkopedia.com>). Nach EBMT-Richtlinie werden Titerkontrollen vor Impfung nicht empfohlen und können nach lokalen Standards durchgeführt werden.

ab 3 Monate nach Transplantation:

- ▶ Influenza (tetravalent)
- ▶ Pneumokokken
- ▶ VZV (Totimpfstoff)
- ▶ COVID19 (SARS-CoV-2)

ab 6 Monate nach Transplantation:

- ▶ Tetanus
- ▶ Diphtherie (volle Dosis „D“ empfohlen)
- ▶ Pertussis (volle Dosis, azellulärer Impfstoff „aP“ empfohlen)
- ▶ Poliomyelitis (inaktivierten Impfstoff verwenden: IPV)
- ▶ Haemophilus influenzae TypB (Konjugat-Impfstoff empfohlen)
- ▶ Meningokokken (Meningokokken ACWY-Konjugat und Meningokokken B Impfstoff)
- ▶ Hepatitis B (Titerbestimmung nach Abschluss der Impfungen empfohlen)

ab 24 Monate nach Transplantation:

- ▶ Masern/Mumps/Röteln (Lebendimpfstoff) nach Titerkontrolle. Eine Reimmunisierung ist in der Regel nur erforderlich, wenn der Masernschutz unzureichend ist.

Rehabilitation

Eine MS-kompetente neurologische Rehabilitationsmaßnahme ab Monat 3 nach der Transplantation sollte bei allen Patient:innen angestrebt werden, idealerweise in einer Klinik mit Know-how zur AHST bei MS bzw. entsprechender Kooperation mit einem Hämatookologen.

Neuroimmunologische Nachsorge

Im ersten Jahr viertel-, dann halbjährliche klinische Kontrolle. Ein cMRT und ein sMRT als „Re-Baseline-MRT“ sollten 3-6 Monate nach Transplantation erfolgen, dann jährlich, bei klinischer Indikation früher.

Immuntherapie bei Wiederauftreten von Krankheitsaktivität nach aHST

Sollte nach Transplantation neue Schubaktivität und neue MR-Aktivität auftreten, kann erneut eine Immuntherapie erwogen werden. Idealerweise erfolgt diese mit einer hoch-effizienten, d.h. Kategorie-3-Medikation, unter der noch kein Therapieversagen vorher aufgetreten war.

Autoren (in alphabetischer Reihenfolge)

- ▶ **Ayuk, Francis.** Klinik für Stammzelltransplantation, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Mitglied des Vorstands, Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzell-transplantation und Zelluläre Therapie e.V
- ▶ **Bayas, Antonios.** Klinik für Neurologie und klinische Neurophysiologie, Universitätsklinikum Augsburg
- ▶ **Berthele, Achim.** Klinik und Poliklinik für Neurologie, Klinikum rechts der Isar der TU München
- ▶ **Blank, Norbert.** Sektion Rheumatologie, Interdisziplinäres Zentrum für chronisch entzündliche Erkrankungen, Universitätsklinikum Heidelberg
- ▶ **Dreger, Peter.** Sprecher Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzell-transplantation und Zelluläre Therapie e.V., Universitätsklinikum Heidelberg
- ▶ **Faissner, Simon.** Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum
- ▶ **Fischbach, Felix.** Institut für Neuroimmunologie und Multiple Sklerose und Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
- ▶ **Friese, Manuel.** Institut für Neuroimmunologie und Multiple Sklerose und Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
- ▶ **Gerdes, Lisa-Ann.** Institut für Klinische Neuroimmunologie, Ludwig-Maximilian-Universität München
- ▶ **Giede-Jeppe, A.** Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Tübingen
- ▶ **Grauer, Oliver Martin.** Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Münster
- ▶ **Häussler, Vivien.** Institut für Neuroimmunologie und Multiple Sklerose und Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
- ▶ **Heesen, Christoph.** Institut für Neuroimmunologie und Multiple Sklerose und Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
- ▶ **Korporal-Kuhnke, Miriam.** AG Molekulare Neuroimmunologie, Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Heidelberg
- ▶ **Kowarik, Markus.** Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Tübingen
- ▶ **Kröger, Nikolaus.** Klinik für Stammzelltransplantation, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
- ▶ **Lünemann, Jan D.** Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Münster
- ▶ **Meier, Uwe.** Vorsitzender des Berufsverbandes Deutscher Neurologen, Neurozentrum Grevenbroich
- ▶ **Meuth, Sven.** Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Düsseldorf
- ▶ **Platten, Michael.** Neurologische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg
- ▶ **Schirmer, Lukas.** Neurologische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg.
- ▶ **Sauer, Sandra.** Klinik für Stammzelltransplantation, Universitätsklinikum Heidelberg
- ▶ **Stürner, Klarissa Hanja.** Klinik für Neurologie, Christian-Albrechts-Universität Kiel
- ▶ **Stellmann, Jan Patrick.** Centre de Résonance Magnétique Biologique et Médicale, Aix-Marseille Université
- ▶ **Scheid, Christoph.** Klinik I für Innere Medizin, Universitätsklinikum Köln
- ▶ **Stölzel, Friedrich.** Klinik für Stammzelltransplantation, Christian-Albrechts-Universität Kiel
- ▶ **Then Bergh, Florian.** Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universität Leipzig
- ▶ **Warnke, Clemens.** Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinik Marburg
- ▶ **Wildemann, Brigitte.** AG Molekulare Neuroimmunologie, Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Heidelberg
- ▶ **Willison, Alice Grizzel.** Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Düsseldorf
- ▶ **Ziemssen, Tjalf.** Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden

Sprecher der Task Force aHSCt des KKNMS

- ▶ Christoph Heesen
- ▶ Brigitte Wildemann
- ▶ Jan D. Lünemann
- ▶ Simon Faissner

Literatur

- ▶ Burt RK, Han X, Quigley K, Helenowski IB, Balabanov R. Real-world application of autologous hematopoietic stem cell transplantation in 507 patients with multiple sclerosis. *J Neurol*. 2022 May;269(5):2513-2526. doi: 10.1007/s00415-021-10820-2. Epub 2021 Oct 11.
- ▶ Braun B, Fischbach F, Pfeffer LK, Richter J, Janson D, Kröger NM, Mariottini A, Heesen C, Häußler V. Exploring the therapeutic potential of autologous hematopoietic stem cell transplantation in progressive multiple sclerosis—a systematic review. *Eur J Neurol*. 2024 Dec;31(12):e16427
- ▶ Cohen JA, Baldassari LE, Atkins HE, Bown JD, Bredeson C, Carpenter PA et al. Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Treatment-Refractory Relapsing Multiple Sclerosis: Position Statement from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* . 2019 May;25(5):845-854.
- ▶ Hay M, Rollot F, Casey R, Kerbrat A, Edan G, Mathey G, Labauge P, De Sèze J, Vukusic S, Laplaud DA, Papeix C, Moreau T, Thouvenot E, Defer G, Lebrun-Frény C, Ciron J, Berger E, Stankoff B, Clavelou P, Maillart E, Heinzlef O, Zéphir H, Ruet A, Casez O, Moulin S, Al-Khedr A, Bourre B, Pelletier J, Magy L, Neau JP, Camdessanché JP, Doghri I, Wahab A, Tchikviladzé M, Labeyrie C, Hankiewicz K, Le Page E, Michel L; as the OFSEP Investigators. Anti-CD20 Therapies in Drug-Naive Patients With Primary Progressive Multiple Sclerosis: A Multicenter Real-Life Study. *Neurology*. 2024 Oct 22;103(8):e209886
- ▶ Menon S, Shirani A, Zhao Y, Oger J, Traboulsee A, Freedman MS, et al. Characterising aggressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(11):1192-8.
- ▶ Miller AE, Chitnis T, Cohen BA, Costello K, Sicotte NL, Stacom R, et al. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant in Multiple Sclerosis: Recommendations of the National Multiple Sclerosis Society. *JAMA Neurol*. 2021;78(2):241-6.
- ▶ Muraro, PA, Mariottini, A., Greco, R. Burman J, Iacobaeus E, Inglese M, Snowden JA, Alexander T, Amato MP, Bø L, Boffa G, Ciccarelli O, Cohen JA, Derfuss T, Farge D, Freedman MS, Gaughan M, Heesen C, Kazmi M, Kirzigov K, Ljungman P, Mancardi G, Martin R, Mehra V, Loiola M, Saccardi R, Tintoré M, Stankoff B, Sharrack B; Attendees of theECTRIMS Focused Workshop on HSCT. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis and neuro-myelitis optica spectrum disorder — recommendations fromECTRIMS and the EBMT. *Nat Rev Neurol* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41582-024-01050-x>.
- ▶ Nabizadeh F, Kasra Pirahesh K, Rafiei N, Afrashteh, Ahmadabad MA, Zabeti A, Mirmosayyeb O. Autologous Hematopoietic Stem-Cell Transplantation in Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurol Ther* . 2022 Jul 28;1-17. doi: 10.1007/s40120-022-00389-x. Online ahead of print
- ▶ Sharrack B, Saccardi R, Alexander T, Badoglio M, Burman J, Farge D, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation and other cellular therapy in multiple sclerosis and immune-mediated neurological diseases: updated guidelines and recommendations from the EBMT Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and the Joint Accreditation Committee of EBMT and ISCT (JACIE). *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(2):283-306.
- ▶ Silfverberg T, Zjukovskaja C, Noui Y, Carlson K; AutoMS-Swe Investigators; Burman J. BEAM or cyclophosphamide in autologous haematopoietic stem cell transplantation for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Bone Marrow Transplant*. 2024 Nov;59(11):1601-1610
- ▶ Stathopoulos P, Léger K, Foege M, Lutterotti A, Müller A, Schanz U, Jelcic I, Martin R. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: a global approval and availability review. *Bone Marrow Transplantation* 2021 <https://doi.org/10.1038/s41409-021-01276-z>.

Diese Empfehlungsposition entstand in enger Abstimmung mit folgenden Organisationen:

