

# Autologe hämatopoietische Stammzelltransplantation bei Multipler Sklerose

**Die autologe hämatopoietische Stammzelltransplantation (aHSCT) bietet bei hochaktiver Multipler Sklerose (MS) die Möglichkeit, die Krankheit bei der Mehrzahl der Patienten lang anhaltend zum Stillstand kommen zu lassen. Obwohl bisher keine grosse klinische Studie durchgeführt wurde, weisen eine Reihe kleinerer Studien und die Beobachtung von mehreren Hundert Patienten darauf hin, dass die aHSCT deutlich wirksamer ist als alle zugelassenen Substanzen. Das Verfahren wurde in den letzten 20 Jahren deutlich verbessert, auch das Nebenwirkungsspektrum ist gut bekannt. Es ist mittlerweile Standardbehandlung für eine Reihe von Indikationen, und die Nebenwirkungen sind gut bekannt. Im Folgenden werden die wichtigsten Aspekte dieser Behandlung, ihre Möglichkeiten und Herausforderungen beschrieben.**



Helen Hayward-Könnecke

von Helen Hayward-Könnecke\*  
und Roland Martin

## Einleitung

Die wirksamsten für die MS zugelassenen Therapien erreichen bei zirka 50 Prozent der Patienten, dass diese nach zwei Jahren keine Schübe oder neue Läsionen in der Kernspintomografie (MRT) aufweisen und auch keine Zunahme schon bestehender neurologischer Ausfälle (1). Dies wird als «No Evidence of Disease Activity» (NEDA) bezeichnet und entspricht dem in der Onkologie verwendeten Terminus einer Vollremission. Obwohl die in den letzten 10 Jahren für die MS zugelassenen Biologika (Natalizumab, Alemtuzumab, Daclizumab, Ocrelizumab) und teilweise auch die oralen Substanzen hiermit gegenüber den lange bekannten und sehr gut vertragenen Erstlinientherapien für die schubförmige MS (Interferon-beta und Glatirameracetat) einen deutlichen Fortschritt darstellen, verläuft die MS bei etwa 5 bis 10 Prozent der MS-Patienten so schwer (2), dass weder die genannten Biologika noch Zytostatika wie Mitoxantron und Cyclophosphamid voll wirken. Was man in diesen Fällen nach Eskalieren der Behandlungsintensität und oft auch dem Einsatz von Medikamenten, die für die MS noch nicht zugelassen sind, tun soll, bleibt ein wichtiges Problem. Die Alternativen sind, die kausale Therapie einzustellen und sich auf die Behandlung der wichtigsten Symptome, etwa Spastik oder Müdigkeit, zu beschränken oder zur aHSCT zu greifen, die in der Behandlung einer Reihe von Indikationen seit Langem als Standardtherapie eingesetzt wird. Sowohl in Europa als auch in Nordamerika wird die aHSCT seit mittlerweile über 20 Jahren bei Patienten

mit aggressiver MS erprobt und weiterentwickelt (s.a. Muraro et al. Nat. Rev. Neurol. 2017, in press). Es sind bisher über 1000 registrierte Patienten mit der aHSCT behandelt worden. Aufgrund der Ergebnisse mehrerer klinischer Studien sowie der Analyse der Daten zu den verschiedenen Verfahren kann man die aHSCT mittlerweile als so weit ausgereift betrachten, dass sie in den genannten Fällen mit hochaktiver oder aggressiver schubförmiger MS als gute Therapiealternative angesehen werden kann (3–5).

## Ursachen und Pathomechanismen der MS

MS wird als typische, organspezifische Autoimmunerkrankung angesehen, die nach gegenwärtigem Erkenntnisstand gegen Proteinstrukturen oder Antigene des Myelins gerichtet ist (6). Als Ursachen zeigten eine Reihe genomweiter Assoziationsstudien, dass neben dem HLA-DR15-Haplotyp eine Vielzahl von immunologisch relevanten Genen an der Krankheitsempfänglichkeit beteiligt sind (7). Darüber hinaus tragen Umweltfaktoren, insbesondere das Epstein-Barr-Virus, ein niedriger Vitamin-D-Spiegel, Rauchen und deutliches Übergewicht zur Auslösung und zu ungünstigerem Verlauf bei (8). Wie genau die MS aufgrund dieser häufigen genetischen und Umweltfaktoren ausgelöst wird, ist nicht klar. Als wichtigste Krankheitsmechanismen sind jedoch autoreaktive CD4+-T-Lymphozyten bekannt. Darüber hinaus spielen andere Immunzellen wie antigenpräsentierende B-Lymphozyten, zytotoxische CD8+-T-Zellen und vermutlich auch von Plasmazellen produzierte Autoantikörper eine Rolle (9). Obwohl noch viele Fragen offen sind, lassen sowohl die genetischen Daten, die nachgewiesenen Umweltfaktoren und insbesondere die Wirksamkeit der immunmodulierenden und -supprimierenden Therapien keinerlei Zweifel, dass die MS eine Autoimmunerkrankung ist, bei der die Immuntoleranz gestört ist und Myelin sowie Axone und Neu-



Roland Martin

\* Klinik für Neurologie, Universitätsspital Zürich

rone zerstört werden. Da im zentralen Nervensystem (ZNS) trotz anfänglich hoher funktioneller Kompensationsmechanismen Zell- und Gewebeschäden nur sehr begrenzt wiederhergestellt werden können, ist die MS neben den Schüben und neu auftretenden MRT-(Magnetresonanztomografie-)Läsionen von Anfang auch durch sekundär neurodegenerative Aspekte, De- und partielle Remyelinisierung, Veränderungen von Astrozyten, Zellmetabolismus und Ionenkanälen sowie oxidative Zellschäden gekennzeichnet. Letztere treten neben chronischer Entzündung im ZNS mit Mikrogliaaktivierung während der chronisch progredienten Phase in den Vordergrund. Die Kombination aus mangelnden Reparaturprozessen oder erhöhter Vulnerabilität des ZNS sowie mehr oder weniger aktiven Entzündungsmechanismen begründen die ausgeprägte klinische Heterogenität von Patient zu Patient, die Variabilität von sehr milden bis hochaktiven Verläufen, das frühere oder spätere Einsetzen von Progression, deren Dynamik und das gute oder fehlende Ansprechen auf Behandlungen.

### Therapiekonzepte der MS

Alle zugelassenen Therapien zielen darauf ab, die genannten immunologischen Mechanismen frühzeitig zu blockieren, um die neurodegenerativen Prozesse und eine Behinderungsentwicklung zu verhindern. Alle Behandlungen mit Ausnahme des Natalizumab, das sehr spezifisch den Übertritt von bestimmten Immunzellen ins ZNS blockiert, wirken mehr oder wenig unspezifisch, woraus sich teilweise das Nebenwirkungsprofil erklärt. Mit Ausnahme des Alemtuzumabs, bei dem häufig zwei bis drei Behandlungszyklen ausreichend sind, müssen die zugelassenen Behandlungen lang dauernd bis lebenslang verabreicht werden und erfordern entsprechend auch ein kontinuierliches Nebenwirkungsmonitoring. Zum Teil gravierende Nebenwirkungen wie progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML; bei Natalizumab, Dimethylfumarat und Fingolimod), Infektionen, sekundäre Autoimmunerkrankungen (> 30% der behandelten Patienten bei Alemtuzumab), mögliche sekundäre Tumoren und andere, die dauernde Gabe und Kontrolluntersuchungen stellen nicht nur medizinische Probleme dar, sondern schränken auch die Lebensqualität der Patienten ein und verursachen hohe Kosten. Darüber hinaus erreichen selbst die wirksamsten zugelassenen Substanzen nicht das komplette Anhalten der MS-Aktivität und die Verhinderung eines Fortschreitens von Behinderung.

### Wirkmechanismus der aHSCT

Im Gegensatz zu den zugelassenen Behandlungsoptionen greift bei der aHSCT ein völlig neuer Wirkmechanismus. Die aHSCT basiert auf der Annahme, dass ein aberrantes Immunsystem, in dem Immuntoleranz gegenüber körpereigenen Strukturen nicht mehr gewährleistet ist, komplett beseitigt wird und dann aus eigenen (autologen) Blutstammzellen ein neues Immunsystem generiert wird. Bereits vor über 10 Jahren wurde durch unser Labor beim Menschen und bei MS-Patienten durch Sequenzierung der T-Zell-Rezeptoren neu entstehender T-Zellen gezeigt, dass die aHSCT tatsächlich einen kompletten Austausch und eine Erneuerung des Immunsystems bewirkt (10) (s.a. Muraro et al. Nat. Rev.

Neurol. 2017, in press). Der proinflammatorische Phänotyp autoreaktiver T-Zellen verschwindet. Zudem deutet eine Reihe anderer Faktoren darauf hin, dass die überschüssige Immunantwort gegen ZNS-Gewebe korrigiert wird (zusammengefasst in Muraro et al. Nat. Rev. Neurol. 2017, in press).

### Durchführung der aHSCT

Über die letzten zwei Jahrzehnte wurde das Verfahren der aHSCT optimiert, um neben einer hohen Wirksamkeit auch eine gute Verträglichkeit zu gewährleisten (11). Nach Indikationsstellung durch einen erfahrenen Neurologen (Kriterien s.u.) und dem Ausschluss von relevanten internistischen, hämatologischen und immunologischen Kontraindikationen durch die Hämatologen erfolgt die aHSCT durch ein spezielles Transplantationsteam nach detaillierter Aufklärung des Patienten. Im ersten Schritt werden die hämatopoetischen Stammzellen durch Gabe eines Blutzellwachstumsfaktors (Granulocyte-CSF; G-CSF) zusammen mit Cyclophosphamid mobilisiert. Die so aus dem Knochenmark in das periphere Blut ausgeschwemmten Stammzellen werden mittels einer Leukaphärese «gerettet» und anschließend eingefroren. Im nächsten Schritt, auch als Konditionierung bezeichnet, werden vier Zytostatika (sog. BEAM-ATG-Schema), bestehend aus BCNU, Etoposid, Ara-C und Melphalan, appliziert, welche zu einer fast vollständigen Eliminierung aller Blut- und Immunzellen führen (11). Danach werden die aufgetauten, eigenen Blutstammzellen re-infundiert. Dies erfolgt unter gleichzeitiger Gabe von Antikörpern gegen T-Zellen (anti-thymocyte globulin, ATG), um eventuell verbliebene Immunzellen zu beseitigen. Die anschließenden 2 bis 4 Wochen wird der immunologisch ungeschützte und damit infektanfällige Patient im stationären Setting antimykotisch, antibiotisch und antiviral behandelt (12). Der Aufbau eines neuen, voll funktionstüchtigen Immunsystems aus den Blutstammzellen benötigt wenige Wochen bis Monate (13, 14). Einzig die Bildung der CD4+ T-Zellen dauert deutlich länger und findet ihren Abschluss erst nach 1½ bis 2 Jahren (10).

### Klinische Wirksamkeit

Basierend auf den Daten von Metaanalysen, kleineren klinischen Studien, der Phase-IIb-ASTIMS-Studie (4) wie auch der systematischen Auswertung von Registern (European Blood and Marrow Transplantation Group, EBMT, und Center for International Blood and Marrow Transplant Research, CIBMTR, in Amerika), erweist sich das zuvor beschriebene BEAM-ATG-aHSCT-Verfahren bei Patienten mit aggressiver rezidivierend-remittierender MS (RRMS) als hochwirksam (1, 3–5, 15–17). In der Mehrzahl (≥ 80% der Patienten) führte es zu komplettem und anhaltendem Krankheitsstillstand, bei einem Teil der Patienten sogar zur partiellen Rückbildung neurologische Defizite, ohne dass jeweils eine weitere MS-spezifische Behandlung erfolgte.

Bei einem kleinen Prozentsatz (5–10%, je nach Studie) der Patienten kann es erneut zum Auftreten von Krankheitsaktivität kommen. Ob dies einem erneuten Aufblakern/einer Fortsetzung der vorbestehenden MS entspricht oder es sich um eine Neuentwicklung der MS (stimuliert durch Vorschädigung des ZNS-Gewebes mit

konsekutiver Freisetzung von Proteinen/Antigenen) handelt, ist zurzeit nicht hinreichend geklärt.

## Nebenwirkungen

Im Rahmen der Stammzellmobilisierung und der Chemotherapie kann es zu Mukositis, transientem Haarverlust, Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen kommen (18). Bei Frauen muss auf die Möglichkeit der Infertilität hingewiesen werden. Bei zirka 5 Prozent der Patienten kommt es zum Auftreten von sekundären Autoimmunphänomenen, insbesondere der Schilddrüse (18). Sekundäre Neoplasien können aufgrund der Chemotherapie auftreten, sind aber sehr selten. Anders als bei der allogenen Stammzelltransplantation erhält der Patient bei der autologen HSCT seine eigenen Blutstammzellen zurück. Dies wird prinzipiell sehr gut vertragen, insbesondere auch, da die bei der allogenen HSCT notwendige Immunsuppression zur Unterdrückung der Graft-versus-Host-Reaktion nicht notwendig ist.

Die Hochrisikozeit beschränkt sich auf die Zeit um die Transplantation. Die aHSCT ist seit 2000 mit einem akuten Mortalitätsrisiko in den ersten 3 Monaten von zirka 1,2 Prozent assoziiert (19). Erwähnenswert ist, dass vor 2000 die Mortalität bei transplantierten Patienten mit zirka 7 Prozent deutlich höher lag (20). Identifizierte Risikofaktoren, die mit einer erhöhten Mortalität einhergehen, sind hohes Patientenalter, fortgeschrittenes Stadium der MS, hoher Behinderungsgrad und spezielle Transplantationsschemata (hierunter Ganzkörperbe-

strahlung oder orale Gabe bzw. höhere Dosen des Zytostatikums Busulphan). Zudem dürfte sich auch die zu diesem Zeitpunkt noch geringe Erfahrung und mangelnde Zusammenarbeit mit Neurologen negativ ausgewirkt haben. Unter Beachtung der Risikofaktoren und Anwendung des BEAM-ATG-Schemas kann die Komplikationsrate deutlich reduziert werden. Seit 2011 gibt es unseres Wissens 1 Todesfall im Rahmen einer registrierten aHSCT bei MS (Muraro et al. 2017, Nat. Rev. Neur., in press). Wir gehen deshalb heute von einer Mortalität von deutlich unter 1 Prozent aus.

Bei MS-Patienten, die älter als 50 Jahre alt sind, setzt eine vorzeitige Alterung von Immunzellen ein, deren zugrunde liegenden Prozesse nicht verstanden sind. Diese Alterung beeinträchtigt jedoch die Etablierung eines neuen Immunsystems und führt entsprechend zu höheren Risiken.

## Welche Patienten sind geeignet?

Die Identifikation geeigneter Patienten ist unter den zuvor genannten Aspekten zentral, um die Chance der aHSCT bei gleichzeitigen minimierten Risiken bestmöglich auszuschöpfen. Im Rahmen mehrerer Konsensuskonferenzen wurden die Kriterien, die Patienten, welche für die aHSCT infrage kommen, erfüllen sollten, ausführlich diskutiert (21). Idealerweise handelt es sich um RRMS-Patienten mit einem aggressiven Verlauf (d.h. erhöhte Schubrate, schwere Schübe mit motorischen, zerebellären oder autonomen Defiziten und unvollstän-

diger Rückbildung, fortgesetzte bildgebende Krankheitsaktivität), die nicht älter als 50 Jahre sein dürfen und auf mindestens eine hochwirksame Therapie nicht voll angesprochen haben sollten. Die aHSCt sollte am besten innerhalb der ersten 5 bis maximal 10 Jahre nach Diagnosestellung durchgeführt werden. Der Patient sollte zudem idealerweise nur eine mässige Behinderung aufweisen, das heisst einen EDSS (Expanded Disability Status Scale) von weniger als 5,5 Punkten. Erwägt man eine Behandlung von Patienten mit SPMS (sekundär progredienter MS) und PPMS (primär progredienter MS), sollte ebenso MR-tomografisch die Entzündungsaktivität dokumentiert sein. Eine kürzlich publizierte Studie zeigte zwar, dass auch bei vielen Patienten mit SPMS und PPMS und einem EDSS von durchschnittlich 6,5 ein Stillstand der Behinderungszunahme erreicht werden konnte (22). Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie sollten diese Daten jedoch nicht dazu führen, die oben genannten, eng gesetzten Kriterien auszuweiten. Die aHSCt kann bei Patienten mit SPMS und PPMS zwar prinzipiell erwogen werden, die Eignung sollte aber im Einzelfall entschieden werden.

**Abschlussbemerkung**

Trotz vieler neuer zur Verfügung stehender effektiver MS-Therapien existieren weiterhin Fälle von MS-Patienten mit schwerem Verlauf, die nicht ausreichend auf die zugelassenen Therapien ansprechen. Als Behandlungsoption bietet sich in diesem Zusammenhang die aHSCt als einmalige hochwirksame Behandlung an, nach der keine Dauertherapie mehr erforderlich ist. Das Verfahren wird gegenwärtig noch nicht routinemässig eingesetzt und auch nicht von den Krankenkassen vergütet. Zur Untermauerung der Effektivität wird international eine Phase-III-Multizenterstudie vorbereitet, zudem werden in mehreren Ländern, inklusive der Schweiz, sogenannte Beobachtungsstudien oder Phase-II-Studien mit einem harmonisierten Studienprotokoll geplant. Eine derartige Studie befindet sich auch an der Abteilung für

Neuroimmunologie und MS-Forschung, Klinik für Neurologie, zusammen mit der Klinik für Hämatologie am Universitätsspital Zürich, in Vorbereitung.

**Korrespondenzadresse:**

**Prof. Roland Martin**

*Leitender Arzt*

*Neuroimmunologie und MS Forschung*

*Klinik für Neurologie*

*Universitätsspital Zürich*

*Frauenklinikstrasse 21*

*8091 Zürich*

*E-Mail: Roland.Martin@usz.ch*

**Literatur:**

- Sormani M.P. et al.: NEDA status in highly active MS can be more easily obtained with autologous hematopoietic stem cell transplantation than other drugs. *Multiple Sclerosis Journal*, 2017; 23(2): 201–204.
- Rush C.A., MacLean H.J., Freedman M.S.: Aggressive multiple sclerosis: proposed definition and treatment algorithm. *Nature Reviews Neurology*, 2015; 11(7): 379–389.
- Atkins H.L. et al.: Immunoablation and autologous haematopoietic stem-cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: a multi-centre single-group phase 2 trial. *Lancet*, 2016; 388(10044): 576–585.
- Mancardi G.L. et al.: Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis. A phase II trial. *Neurology*, 2015; 84(10): 981–988.
- Burman J. et al.: Autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: the Swedish experience. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 2014; 85(10): 1116–1121.
- Sospedra M., Martin R.: Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol*, 2005; 23: 683–747.
- International Multiple Sclerosis Genetics, C. et al.: Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature*, 2011; 476(7359): 214–219.
- Olsson T., Barcellos L.F., Alfredsson L.: Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology*, 2017; 13(1): 25–36.
- Hauser S.L. et al.: B-cell depletion with Rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 2008; 358(7): 676–688.
- Muraro P.A. et al.: Thymic output generates a new and diverse TCR repertoire after autologous stem cell transplantation in multiple sclerosis patients. *Journal of Experimental Medicine*, 2005; 201(5): 805–816.
- Snowden J.A. et al.: Haematopoietic SCT in severe autoimmune diseases: updated guidelines of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2012; 47(6): 770–790.
- Saccardi R., Gualandi F.: Hematopoietic stem cell transplantation procedures. *Autoimmunity*, 2008; 41(8): 570–576.
- Nash R.A. et al.: High-dose immunosuppressive therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation for severe multiple sclerosis. *Blood*, 2003; 102(7): 2364–2372.
- Burt R.K. et al.: Hematopoietic stem cell transplantation for progressive multiple sclerosis: failure of a total body irradiation-based conditioning regimen to prevent disease progression in patients with high disability scores. *Blood*, 2003; 102(7): 2373–2378.
- Burt R.K. et al.: Association of Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation With Neurological Disability in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Jama-Journal of the American Medical Association*, 2015; 313(3): 275–284.
- Hammerschlag N. et al.: Brazilian experience with two conditioning regimens in patients with multiple sclerosis: BEAM/horse ATG and CY/rabbit ATG. *Bone Marrow Transplantation*, 2010; 45(2): 239–248.
- Nash R.A. et al.: High-Dose Immunosuppressive Therapy and Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (HALT-MS) A 3-Year Interim Report. *Jama Neurology*, 2015; 72(2): 159–169.
- Saccardi R. et al.: Autologous stem cell transplantation for progressive multiple sclerosis: Update of the European Group for Blood and Marrow Transplantation autoimmune diseases working party database. *Multiple Sclerosis*, 2006; 12(6): 814–823.
- Mancardi G., Saccardi R.: Autologous haematopoietic stem-cell transplantation in multiple sclerosis. *Lancet Neurology*, 2008; 7(7): 626–636.
- Mancardi G.L., Saccardi R., Collab I.H.N.: Autologous haematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis. *Bone Marrow Transplantation*, 2008; 41: 55–55.
- Saccardi R. et al.: A prospective, randomized, controlled trial of autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: a position paper. *Multiple Sclerosis Journal*, 2012; 18(6): 825–834.
- Muraro P.A. et al.: Long-term Outcomes After Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*, 2017; 74(4): 459–469.

**Merkmale:**

**Wirksamkeit:**

- aHSCt ist ein hochwirksames Verfahren bei Patienten mit aggressiver schubförmiger MS.
- Ein kompletter anhaltender Krankheitsstillstand kann bei der Mehrzahl der Patienten erreicht werden, bei einem Teil kommt es sogar zu einer partiellen Rückbildung neurologischer Defizite.
- Eine weitere MS-spezifische Dauerbehandlung im Anschluss an die aHSCt ist in der Regel nicht notwendig.
- Durch Optimierung der Transplantationsregime (aktuell BEAM-ATG) konnte eine deutliche Senkung der Mortalität erreicht werden.

**Geeignete Patienten für aHSCt:**

- Zeitpunkt der Diagnosestellung der MS ≤ 10 Jahre.
- RRMS-Patienten mit aggressivem Verlauf und bildgebend dokumentierter, anhaltender Krankheitsaktivität.
- SPMS- und PPMS-Patienten mit bildgebender Krankheitsaktivität.
- Alter ≤ 50 Jahre.
- EDSS ≤ 5,5 Punkte (in Ausnahmefällen auch weiter).