



UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
HEIDELBERG

Brigitte Wildemann
Neurologische Klinik

AUTOLOGE BLUTSTAMMZELLTRANSPLANTATION WANN IST DIE AHSZT ALS THERAPIEOPTION GEEIGNET?

AUTOLOGE STAMMZELI

BEI MS

attraktive Therapieoption

Entfernung & Wiederaufbau des

- blutbildenden Systems
- lymphatischen Systems

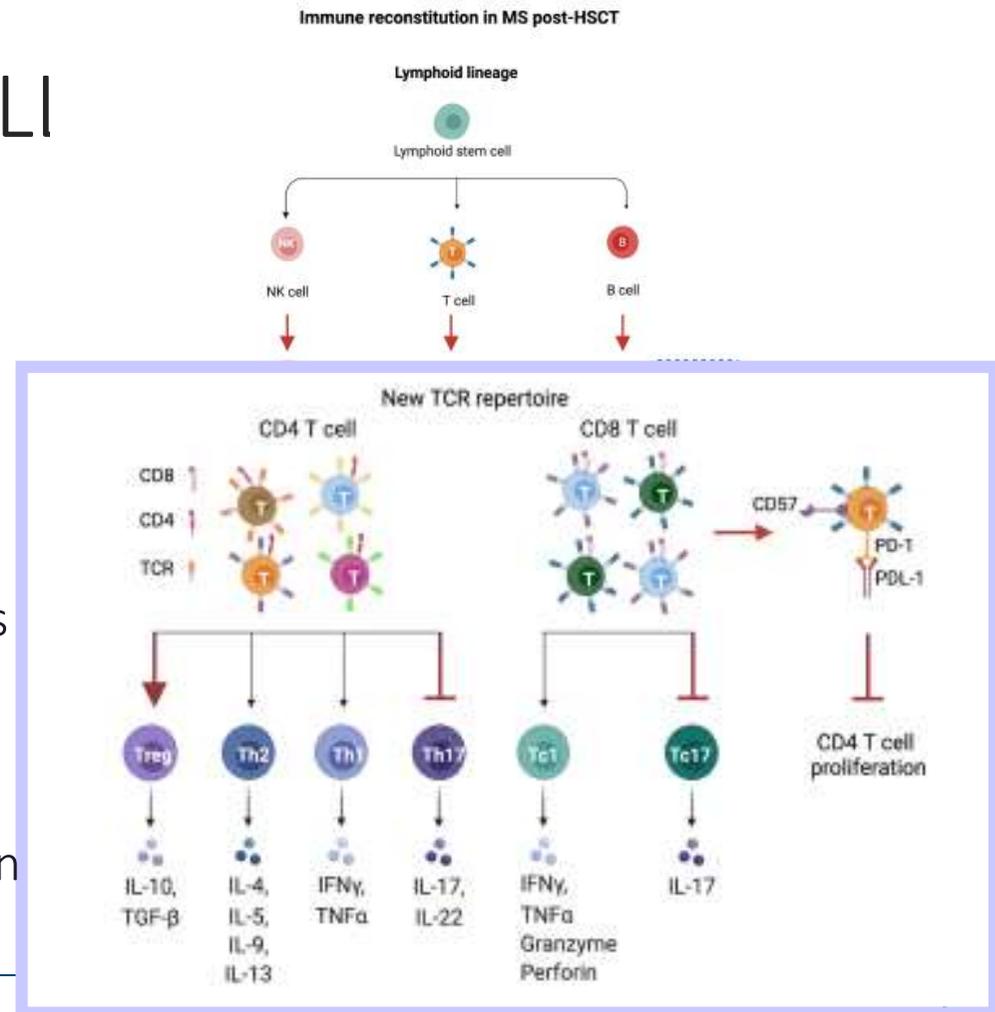
Beseitigung von autoimmunen Zellen

Aufbau eines toleranten Immunsystems

DGN-LEITLINIE 2023

aussichtsreiche Option

Studien, inkl. Registerstudien empfohlen



AHSZT BEI MS

Studienlage begrenzt

Kontrollierte Studie 2019

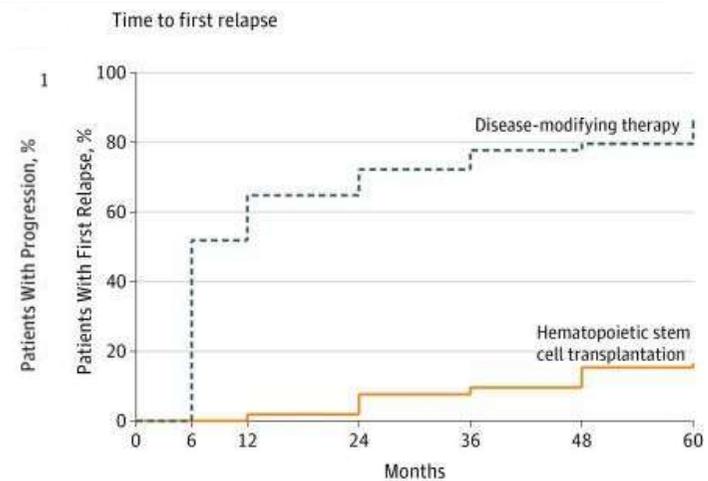
mind. 2 Schübe o. 1 Schub & Gad+-Läsionen unter Immuntherapie im Jahr zuvor

AHSZT o. Eskalation der Immuntherapie

Metanalyse 2020

27 Studie, 1.626 Patienten

74% ohne Zunahme der Behinderung nach 2 Jahren



| No. at risk | 0 | 6 | 12 | 24 | 36 | 48 | 60 |
|---|----|----|----|----|----|----|----|
| Hematopoietic stem cell transplantation | 53 | 53 | 52 | 49 | 48 | 45 | 45 |
| Disease-modifying therapy | 55 | 26 | 18 | 15 | 12 | 11 | |



AHSZT BEI MS

Studienlage begrenzt

Kontrollierte Studie 2019

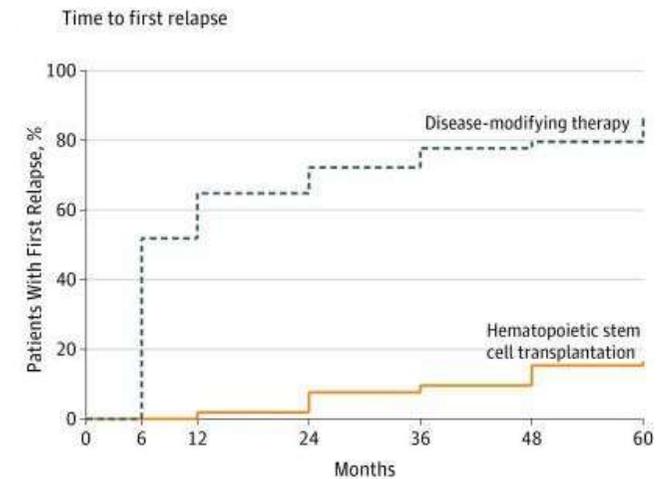
mind. 2 Schübe o. 1 Schub & Gad+-Läsionen unter Immuntherapie im Jahr zuvor

AHSZT o. Eskalation der Immuntherapie

Metanalyse 2020

27 Studie, 1.626 Patienten

74% ohne Zunahme der Behinderung nach 2 Jahren



| | | | | | | |
|----|----|----|----|----|----|----|
| 53 | 53 | 52 | 49 | 48 | 45 | 45 |
| 55 | 26 | 18 | 15 | 12 | 11 | |



AHSZT BEI MS

STUDIENLAGE BEGRENZT

Kontrollierte Studie 2019

mind. 2 Schübe o. 1 Schub & Gad+-Läsionen unter Immuntherapie im Jahr zuvor

ASZT o. Eskalation der Immuntherapie

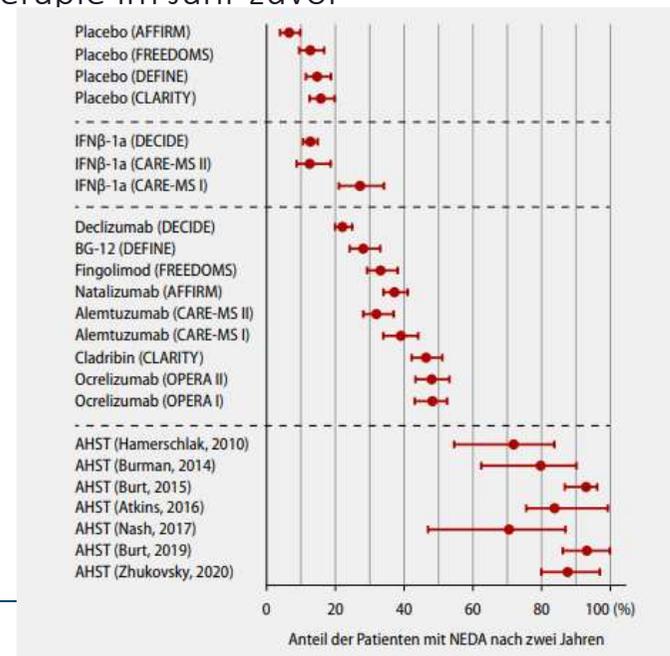
Metanalyse 2020

27 Studie, 1.626 Patienten

74% ohne Zunahme der Behinderung nach 2 Jahren

Review 2017

NEDA >> Standard MS-Immuntherapien



AHSZT BEI MS

STUDIENLAGE BEGRENZT

Kontrollierte Studie 2019

mind. 2 Schübe o. 1 Schub & Gad+-Läsionen unter Immuntherapie im Jahr zuvor
ASZT o. Eskalation der Immuntherapie

Metanalyse 2020

27 Studie, 1.626 Patienten

74% ohne Zunahme der Behinderung nach 2 Jahren

Review 2017

NEDA >> Standard MS-Immuntherapien

Real World Daten 2022

507 Patienten

Universitätsklinikum Heidelberg | Januar 2024



Burt et al., JAMA 2019; Zhang et al., Bone Marrow Transplantation; Muraro et al., Nat Rev Neurol 2017; Burt et al., J Neurol 2022

AHSZT IN DER NEUROLOGIE

| | MS | CIDP | NMOSD | SPS |
|----------------------------------|--|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Gemeldete Anzahl | 1875 | 64 | 27 | 36 |
| Freiheit von KH-Aktivität | 78.5% | 73.8% | 48.9% | 47% |
| TP-bedingte Mortalität | 0.2% | Keine gemeldeten Todesfälle | Keine gemeldeten Todesfälle | Keine gemeldeten Todesfälle |
| Follow-up | Mittel 34 Monate | Median 54 Monate | Median Bis 60 Monate | Mittel 42 Monate |
| Studien | Wenige Phase-II-Studien Eine Phase-III-Studie | | Phase-II-Studie abgeschlossen | Phase-II-Studie abgeschlossen |

AHSZT

VORAUSSETZUNG

Spezialisiertes Zentrum

Erfahrungen mit **Patientenselektion & Transplantation**

Ausführliche **Aufklärung** über Nutzen, Risiken und Nachsorge

INTERDISZIPLINÄRES TEAM

Neuroimmunologe:in

Transplantations-Hämatologe:in

Fertilitätsklinik

AHSZT

VORGEHEN

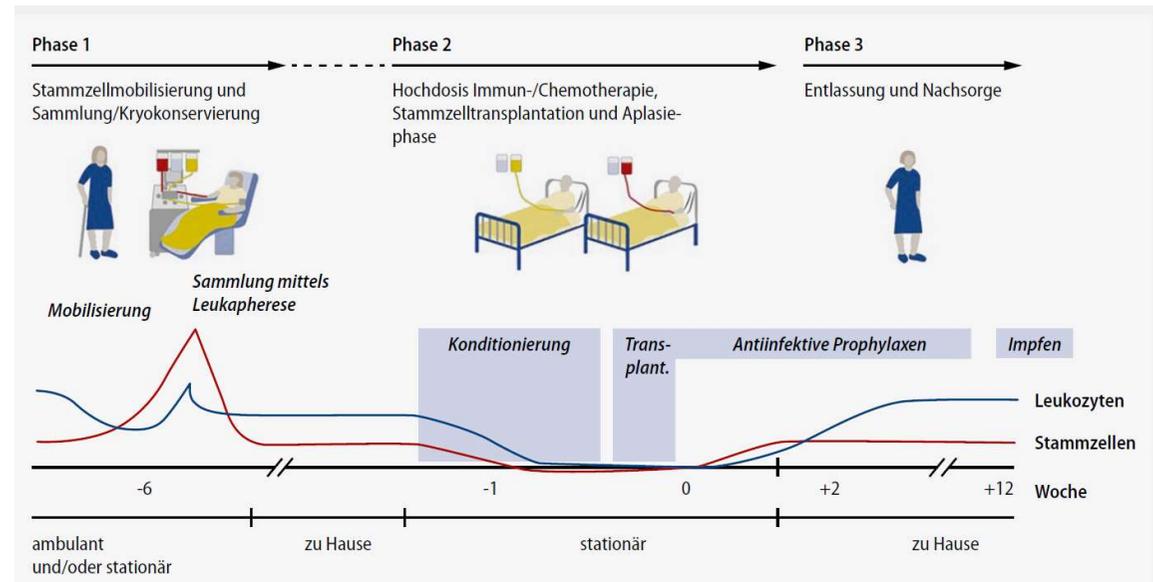
3 Phasen

- SZ-Mobilisierung/-sammlung
- Konditionierung
- mittlere Intensität empfohlen
 - Cyclophosphamid + ATG
 - BEAM
- Nachsorge

Risiken

Mortalität $\leq 1\%$

sekundäre Autoimmunität 3-5%



CYC (2 g/m²)
G-CSF

CYC (200 mg/kg KG)
+ ATG

KONDITIONIERUNGSREGIME

| Intensität | Regime | Wirkmechanismus | Kommentar |
|------------|---|--------------------|--|
| Hoch | Busulfan • Cyclophosphamid • ATG | Myeloablativ | <ul style="list-style-type: none"> • Bei immunvermittelten neurologischen Erkrankungen außerhalb von Studien nur selten • Langfristige Wirksamkeit bei RRMS • Höheres Risiko Tranpls.bedingter Sterblichkeit & unerwünschter NW |
| Mittel | BEAM-ATG Carmustin 300 mg/m ² • Etoposid 800 mg/m ² • Cytarabin-Arabinosid 800 mg/m ² • Melphalan 140 mg/m ² • ATG | Lymphomyeloablativ | Vom EBMT bei MS empfohlene Therapie |
| Mittel | CY-ATG Cyclophosphamid 200 mg/kg • ATG mit Steroiden | Lymphoablativ | Vom EBMT bei MS empfohlene Therapie |
| Niedrig | Chemotherapie alleine z.B. Cyclophosphamid zur Mobilisation & Konditionierung | Lymphoablativ | Begrenzte Daten deuten auf eine geringere Wirksamkeit hin |

RISIKEN

WÄHREND DER TRANSPLANTATION

Infektionen

Entzündungen der Schleimhäute

Blutungen

Allergische Reaktionen

Haarausfall

NACH DER TRANSPLANTATION

Lungenentzündung

Sterilität

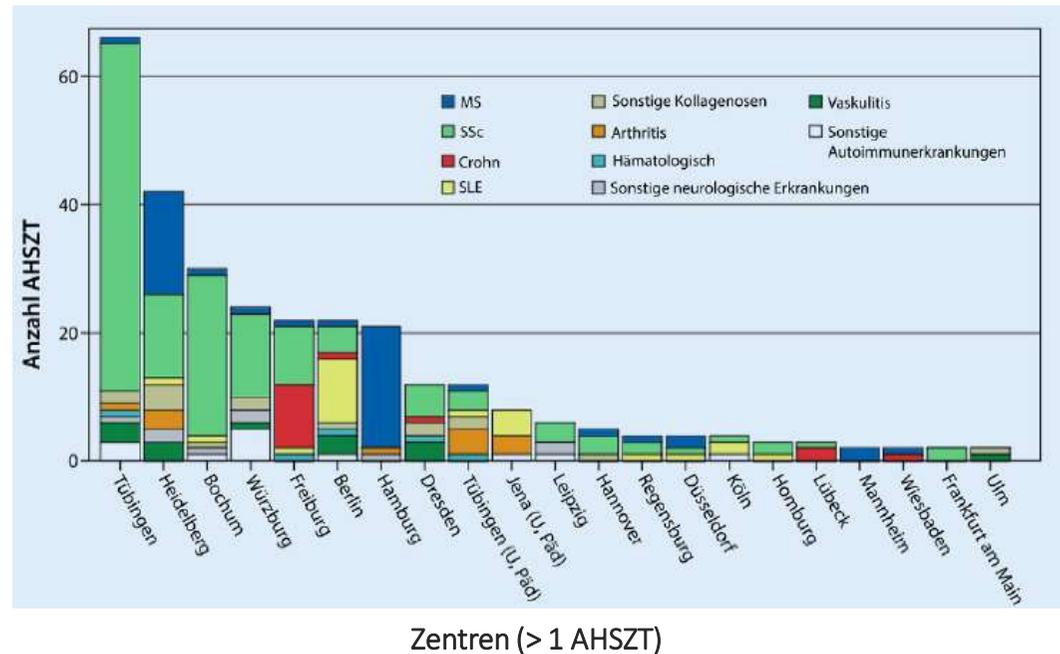
Veränderung der Hautfarbe

Herzmuskelschwäche

AHSZT

In Deutschland
an wenigen Zentren etabliert
Kostenübernahme schwierig
Gesundheitstourismus
([Moskau], Mexiko-Stadt, London, Zürich)

Kosten
ca. 50.000 €



AHSZT

In Deutschland

TASK FORCE AHSZT (German MS Study Group, KKNMS)

(Sprecher: C. Heesen, B. Wildemann)

Registerstudie zur besseren Abschätzung des Nutzen-/Risiko-Verhältnisses

RECLAIM

über Deutsches MS-Register (DMSG)

Erfassung der AHSZT-Patient*innen seit 2000

AHSZT mindestens 3 Monate zurückliegend

positives Ethikvotum vorliegend (Hamburg & Heidelberg)

AHSZT

In Deutschland

TASK FORCE AHSZT (German MS Study Group)
(Sprecher: C. Heesen, B. Wildemann)

Registerstudie zur besseren Abschätzung

RECLAIM

über Deutsches MS-Register (DMSG)

Erfassung der AHSZT-Patient*innen seit 2017
AHSZT mindestens 3 Monate zurückliegend
positives Ethikvotum vorliegend (Hamburg)

Empfehlungen zum Einsatz der ASZT
bei RRMS & SPMS

Universitätsklinikum Heidelberg | Januar 2024

| Parameter | Kernkriterien | Erweiterte Kriterien |
|---|--|---|
| Alter (Jahre) | 18-45 | 46-55 |
| EDSS | 3.0-6.0 ¹ | ≤ 6.5 ¹ |
| Krankheitsdauer (Jahre) | ≤ 10 | ≤ 15 |
| Verlaufsform | RRMS oder SPMS mit Progression seit ≤ 2 Jahren | RRMS oder SPMS mit Progression seit ≤ 5 Jahren |
| Klinische Aktivität in den letzten 12-24 Monaten | innerhalb von 12 Monaten vorher: ≥ 1 Schub mit EDSS-Zunahme ² oder ≥ 2 Schübe mit oder ohne EDSS-Zunahme ² | innerhalb von 24 Monaten vorher: ≥ 1 Schub mit oder ohne EDSS-Zunahme ² |
| Klinische Progression in den letzten 12-24 Monaten | innerhalb von 12 Monaten vorher: Zunahme im EDSS ² | innerhalb von 24 Monaten vorher: Zunahme im EDSS ¹ oder Zunahme in anderen Scores (MSFC) um ≥ 20% |
| MRT-Aktivität in den letzten 12-24 Monaten ² | innerhalb von 12 Monaten vorher: ≥ 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 wirksamer (Ocrelizumab, Ofatumumab, Rituximab, Natalizumab, Alemtuzumab oder ähnlich aktiver) Substanz | Versagen von mindestens 1 MS-Therapie |

Pressemitteilung KKNMS 11/2022, Task Force AHSZT, Martin, Muraro et al., Bayas et al., TAND 2023

AHSZT

In Deutschland

TASK FORCE AHSZT (German MS Study Group)
(Sprecher: C. Heesen, B. Wildemann)

Registerstudie zur besseren Abschätzung

RECLAIM

über Deutsches MS-Register (DMSG)

Erfassung der AHSZT-Patient*innen seit 2017
AHSZT mindestens 3 Monate zurückliegende
positives Ethikvotum vorliegend (Hamburg)

Empfehlungen zum Einsatz der AS
bei RRMS & SPMS

Universitätsklinikum Heidelberg | Januar 2024

| <u>Parameter</u> | <u>Kernkriterien</u> | <u>Erweiterte Kriterien</u> |
|---|--|---|
| <u>Alter (Jahre)</u> | 18-45 | 46-55 |
| <u>EDSS</u> | 3.0-6.0 ¹ | ≤ 6.5 ¹ |
| <u>Krankheitsdauer (Jahre)</u> | ≤ 10 | ≤ 15 |
| <u>Verlaufsform</u> | RRMS oder SPMS mit Progression seit ≤ 2 Jahren | RRMS oder SPMS mit Progression seit ≤ 5 Jahren |
| <u>Klinische Aktivität in den letzten 12-24 Monaten</u> | innerhalb von 12 Monaten vorher: ≥ 1 Schub mit EDSS-Zunahme ² oder ≥ 2 Schübe mit oder ohne EDSS-Zunahme ² | innerhalb von 24 Monaten vorher: ≥ 1 Schub mit oder ohne EDSS-Zunahme ² |
| <u>Klinische Progression in den letzten 12-24 Monaten</u> | innerhalb von 12 Monaten vorher: Zunahme im EDSS ² | innerhalb von 24 Monaten vorher: Zunahme im EDSS ¹ oder Zunahme in anderen Scores (MSFC) um ≥ 20% |
| <u>MRT-Aktivität in den letzten 12-24 Monaten²</u> | innerhalb von 12 Monaten vorher: ≥ 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 |
| <u>Therapieversagen</u> | Versagen von ≥ 1 hoch wirksamer (Ocrelizumab, Ofatumumab, Rituximab, Natalizumab, Alemtuzumab oder ähnlich aktiver) Substanz | Versagen von mindestens 1 MS-Therapie |

Pressemitteilung KKNMS 11/2022, Task Force AHSZT, Martin, Muraro et al., Bayas et al., TAND 2023

DERZEITIGE UNGEWISSHEITEN

WIE WIRKSAM

ist eine AHSZT bei MS im Vergleich zu hochwirksamen Therapien?

WIE SICHER

ist eine AHSZT kurz- und langfristig für Patient*innen mit MS?

WELCHES

ist das beste Konditionierungsschema im Hinblick auf Wirksamkeit & Sicherheit?

WIE HOCH

ist die Kosteneffizienz der AHSZT im Vergleich zur derzeitigen Standardtherapie?

FAZIT

AHSZT

vielversprechende Therapieoption bei richtiger Indikation
beste Datenlage für RRMS
in erfahrenen Zentren sicher & Morbidität/Mortalität gering

TASK FORCE AHSZT

Grundlage für Datenlage in Deutschland und
optimierte Finanzierbarkeit
zeitnah Start der Dokumentation im RECLAIM-Register