

Autologe Stammzelltransplantation bei Multipler Sklerose

Stammzellen bei MS besser als Medikamente?

Fragestellung: Die Studie verglich die Wirksamkeit der autologen Stammzelltransplantation (aHSCT) bei schubförmig remittierender Multipler Sklerose (MS) mit Fingolimod, Natalizumab und Ocrelizumab durch Nachbildung von paarweisen Studien.

Hintergrund: Die aHSCT ist eine Therapieoption mit erhöhtem Risiko, aber potenziell höherem Nutzen und Langzeitbenefit. Um ihren Stellenwert besser zu verstehen, müsste ihre Effizienz mit zugelassenen MS-Therapeutika (DMT) verglichen werden.

Patienten und Methodik: Für die Studie wurden MS-Patienten aus sechs MS-Zentren mit aHSCT-Programmen und dem internationalen MSBase-Register erfasst, die zwischen 2006 und 2021 mit aHSCT, Fingolimod, Natalizumab oder Ocrelizumab

Kalincik T, Sharmin S, Roos I et al. Comparative effectiveness of autologous hematopoietic stem cell transplant vs Fingolimod, Natalizumab, and Ocrelizumab in highly active relapsing-remitting multiple sclerosis. *JAMA Neurol.* 2023; 80: 702-13

behandelt wurden. Mittels Propensity Score Matching wurden paarweise Gruppen generiert und hinsichtlich der jährlichen Schubrate, der Schubfreiheit sowie der nach sechs Monaten bestätigten EDSS-Veränderung verglichen.

Ergebnisse: Von 4.915 Patienten erhielten 167 aHSCT, 2.558 Fingolimod, 1.490 Natalizumab und 700 Ocrelizumab. Die Krankheitsdauer betrug 7,9–8,7 Jahre, der EDSS 3,5–3,9 und die Schubrate im Jahr zuvor 0,77–0,86. Im Vergleich zur Fingolimod-Gruppe war die aHSCT mit weniger Schüben, ähnlichem Risiko für eine EDSS-Progression und höherer Wahrscheinlichkeit einer EDSS-Verbesserung über fünf Jahre verbunden. Im Vergleich zu Natalizumab war die aHSCT mit geringfügig niedrigerer Schubrate, ähnlichem Risiko einer EDSS-Verschlechterung und höherer Wahrscheinlichkeit einer EDSS-Verbesserung über fünf Jahre verbunden. Bei aHSCT und Ocrelizumab waren die jährliche Schubrate, die Behinderungsprogressionsrate und die Rate der bestätigten Verbesserung der Behinderung über den Beobachtungszeitraum von drei Jahren ähnlich. Eine aHSCT-bedingte Mortalität trat bei 0,6% der Patienten auf. 8,8% mussten intensivmedizinisch betreut werden. Die häufigste schwere Nebenwirkung im nachstationären Verlauf waren Infektionen (41,5%).

Schlussfolgerung: Die aHSCT war hinsichtlich Schubratenreduktion und anhaltender Verbesserung der akkumulierten Behinderung Fingolimod deutlich und Natalizumab geringfügig überlegen. Es ergaben sich keine Hinweise auf Unterschiede in der Wirksamkeit von aHSCT und Ocrelizumab.

– **Kommentar** von Til Menge, Düsseldorf

Trotz großer Fallzahlen nur mäßig belastbare Daten

Viele neurologische Fachgesellschaften haben mittlerweile Empfehlungen zur aHSCT bei MS erstellt, zum Beispiel das Klinische Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) [1]. Allerdings fehlen Vergleichsstudien mit den zugelassenen krankheitsmodifizierenden MS-Therapien (DMT), die wahrscheinlich weniger wirksam sind, aber auch weniger schwerwiegende Nebenwirkungen haben. Diese Lücke versucht die vorliegende Publikation mittels statistischer Erzeugung von vergleichbaren retrospektiven Therapiekohorten zu schließen.

Allerdings sind die Ergebnisse trotz der vordergründig großen Studienpopulation von knapp 5.000 MS-Betroffenen nicht allumfänglich belastbar; es fehlt der kombinierte Endpunkt „no evidence of disease activity“ (NEDA), bei dem die aHSCT bisher deutlich besser abgeschnitten hat als die DMT. Allerdings wurden noch nicht mal die aHSCT-Patienten regelmäßig mit dem MRT nachverfolgt. Ab Jahr 4 der Verlaufsbeobachtung lagen zumeist weniger als 50 EDSS-Bestimmungen in den Gruppen zur Beurteilung der Behinderungsentwicklung vor. Es fällt auch schwer, ohne eine regelmäßige Bestimmung des EDSS belastbare Aussagen zu einer nach sechs oder mehr Monaten bestätigten Behinderungsprogression oder -verbesserung über fünf bzw. drei Jahre abzugeben – merke: Mindestens zwei Messwerte waren ausreichend, um in die Studie aufgenommen zu werden. Hinzukommt, dass die MS der aHSCT-Patienten dieser Studie vermutlich weniger aktiv war als zum Beispiel im

KKNMS-Positionspapier vorgeschlagen; statt mindestens ein bis zwei klinischen Schüben im Jahr vor Transplantation lag die mittlere Schubrate bei 0,77. Zudem hatten weniger als 15% der Teilnehmenden zuvor eine hocheffektive DMT erhalten.

Zur besseren Bewertung dieser Frage sollten daher laufende Phase-III-Studien, die zum Teil hocheffektive DMT in den Vergleichsarmen haben, abgewartet werden. Eindrücklich sichtbar ist jedenfalls, dass bei einmaliger Stammzelltransplantation ein über bis zu fünf Jahre anhaltender klinischer Benefit besteht und die vormals aktive MS inaktiviert und stabilisiert wird.

Referenz

1. www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/wp-content/uploads/2022/11/KKN_2211_WEB_empfehlung_aHSCT-1.pdf



Prof. Dr. med. Til Menge, Düsseldorf

Ärztlicher Leiter der Abteilung Neurologie im Zentrum für Neurologie und Neuropsychiatrie, LVR-Klinikum Düsseldorf
menge@uni-duesseldorf.de