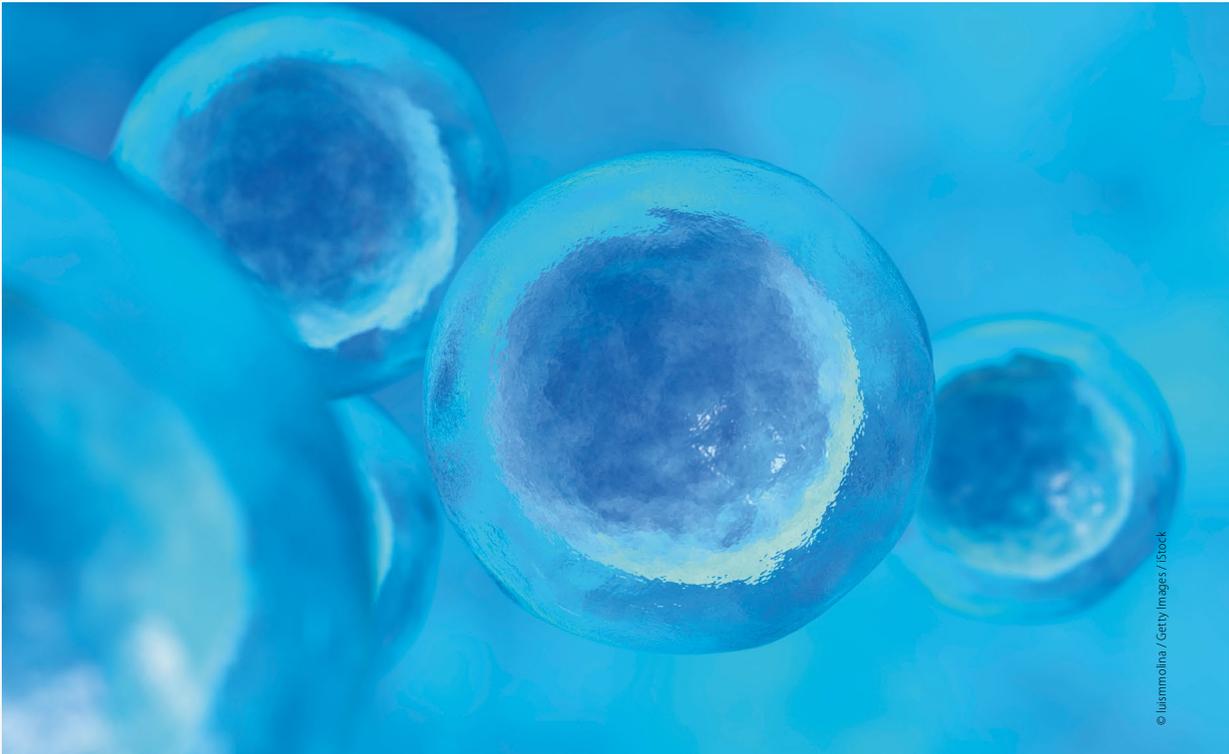




Teilnehmen und Punkte sammeln unter: [SpringerMedizin.de/CME](https://www.springermedizin.de/CME)



© iuammolina / Getty Images / Stock

Reboot des Immunsystems

Stammzelltransplantation bei Multipler Sklerose – wo stehen wir?

Christoph Heesen, Max Kaufmann, Dietlinde Janson, Vivien Häußler, Nicolaus Kröger, Manuel A. Friese – Hamburg

Die autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation wird seit Mitte der 1990er-Jahre als Behandlungsmöglichkeit bei Multipler Sklerose klinisch untersucht und inzwischen in einigen spezialisierten Zentren auch in der Versorgung außerhalb von Studien eingesetzt. Sie ist eine wertvolle Therapie für aggressive Verläufe der Multiplen Sklerose, insbesondere bei Versagen hochwirksamer Therapien bei persistierenden Schüben und MRT-Aktivität.

Auch 20 Jahre nach Zulassung der ersten Medikamente für die Multiple Sklerose (MS) ist die Effizienz der verfügbaren medikamentösen Therapien begrenzt. Selbst die am besten wirksamen Immuntherapeutika unterdrücken bei MS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität Schübe nicht immer vollständig und können zudem die langsame Progression unabhängig von Schüben kaum aufhalten [1]. Bei primär oder sekundär chronisch progredienten MS-Verläufen erreichen die verfügbaren Medikamente zumeist keine Krankheitskontrolle [2]. Bei den aktuell in der Routinebehandlung eingesetzten, stärker wirksamen Medikamenten wie den Sphingosinrezeptor-Modulatoren und den Antikörpertherapien (Natalizumab,

Ocrelizumab, Ofatumumab, Alemtuzumab) können dabei auch erhebliche Nebenwirkungen auftreten. Dies sind vor allem opportunistische Infektionen, aber auch sekundäre Autoimmunphänomene.

Seit Mitte der 1990er-Jahre wird die autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation (AHST) als Behandlungsmöglichkeit bei MS klinisch untersucht und inzwischen in einigen spezialisierten Zentren auch in der Versorgung außerhalb von Studien eingesetzt. Mittlerweile sind mehr als 2.500 Transplantationen weltweit für die Indikation MS in Publikationen dokumentiert [3], dabei entfallen auf Deutschland lediglich 57 von insgesamt 1.721 dokumentierten Fällen im europäischen Stammzelltrans-

plantationsregister (European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT, 1995–2021). Die meisten AHST bei MS sind in Europa erfolgt. Dass die AHST in Deutschland zur Behandlung von MS nur selten durchgeführt wird, ist am ehesten darauf zurückzuführen, dass die Kosten nicht von den Krankenkassen übernommen werden, obwohl sowohl EBMT als auch die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie (DAG-HSZT) die autologe Stammzelltransplantation bei MS als Therapie in besonderen Fällen empfehlen [4]. Auch spricht die aktuelle MS-Leitlinie der AHST ein großes Potenzial zu [5].

Prinzip der AHST

Die autologe Stammzelltransplantation wurde zur Behandlung von Blutkreberkrankungen entwickelt und wird derzeit überwiegend bei Patienten mit Multiplem Myelom und verschiedenen Lymphomentitäten, seltener bei akuten Leukämien oder soliden Tumoren durchgeführt. Da die Schädigung des hämatopoetischen Systems für die meisten Chemotherapeutika den dosislimitierenden Faktor darstellt, erlaubt eine Gewinnung von hämatopoetischen Stammzellen aus dem Knochenmark oder peripheren Blut und dessen Kryokonservierung und spätere Re-Infusion eine Dosisescalation der Chemotherapie (Hochdosis-Chemotherapie). Dadurch kann eine stärkere Wirkung und eine geringere Hämatotoxizität erreicht werden. Da auch die Immunzellen durch die Hochdosischemotherapie nahezu vollständig abliedert werden, wird die AHST als stärkste mögliche Immuntherapie bei verschiedenen Autoimmunerkrankungen wie dem systemischen Lupus erythematoses und der MS angesehen, da hierbei ein Großteil des Immunsystems zerstört und durch die Re-Infusion der hämatopoetischen Stammzellen wieder neu aufgebaut wird [6]. Die Behandlung gliedert sich in drei Phasen: Mobilisation und Sammlung von Stammzellen (Zellsammlung), Hochdosis-Chemotherapie (Konditionierung) und Stammzelltransplantation, sowie nachfolgende Aplasie und die Nachsorge (►Abb. 1). Unterschieden werden müssen die autologe Transplantation mit eigenen Stammzellen und die allogene Transplantation mit Stammzellen von Fremdspendern, wobei bei der MS nur die autologe Transplantation angewandt wird.

Für welche MS-Patienten kommt eine Stammzelltherapie in Frage?

Die aktuell verfügbaren Daten zeigen, dass vor allem jüngere Patienten mit hochaktiver MS und relativ kurzer Krankheitsdauer von dieser Therapie profitieren. Dies spiegelt sich auch in den amerikanischen und europäischen Empfehlungen der Fachgesellschaften wider [4, 5, 7]. Hier und auch in den meisten klinischen Studien wird die Altersgrenze für eine AHST bei 50–55 Jahren angesetzt, die bisherige Krankheitsdauer sollte weniger als 10–15 Jahre betragen. Als hochaktiv gilt eine MS, wenn unter der

Therapie mit einer hochwirksamen „immuntherapeutischen Substanz“ (Kategorie 2 oder 3 nach DGN-Leitlinie) klinische Krankheitsaktivität (Schubereignisse) oder eine bildmorphologische Progression, das heißt neue Läsionen in der Magnetresonanztomografie (MRT) des ZNS, auftreten [5]. Eine weitere offene Frage ist, ob die Stammzelltherapie bei einer schleichenden klinischen Progression eine zusätzliche Krankheitskontrolle ermöglichen kann, wenn Schub- und MRT-Aktivität bereits durch eine zugelassene MS-Therapie unterdrückt werden. Fast alle derzeitigen Studien und Protokolle schließen Patienten mit einer Restmobilität von mindestens 100 m Gehstrecke ein. In den europäischen Kriterien [8] wird ferner auch eine Indikationsstellung bei „aggressiver MS“ nach den Kriterien von Menon [9] empfohlen, die unabhängig von bisherigen Therapieversuchen gelten. Diese Kriterien unterscheiden drei Gruppen:

- Expanded Disability Status Scale (EDSS) ≥ 6 innerhalb von fünf Jahren seit Diagnose;
- EDSS ≥ 6 im Alter von ≤ 40 Jahren;
- Übergang in eine sekundär progrediente MS innerhalb von drei Jahren nach Diagnose eines schubförmigen Verlaufs.

Allerdings liegen exklusiv für die Kategorie „aggressive MS“ bisher keine Kohortendaten vor.

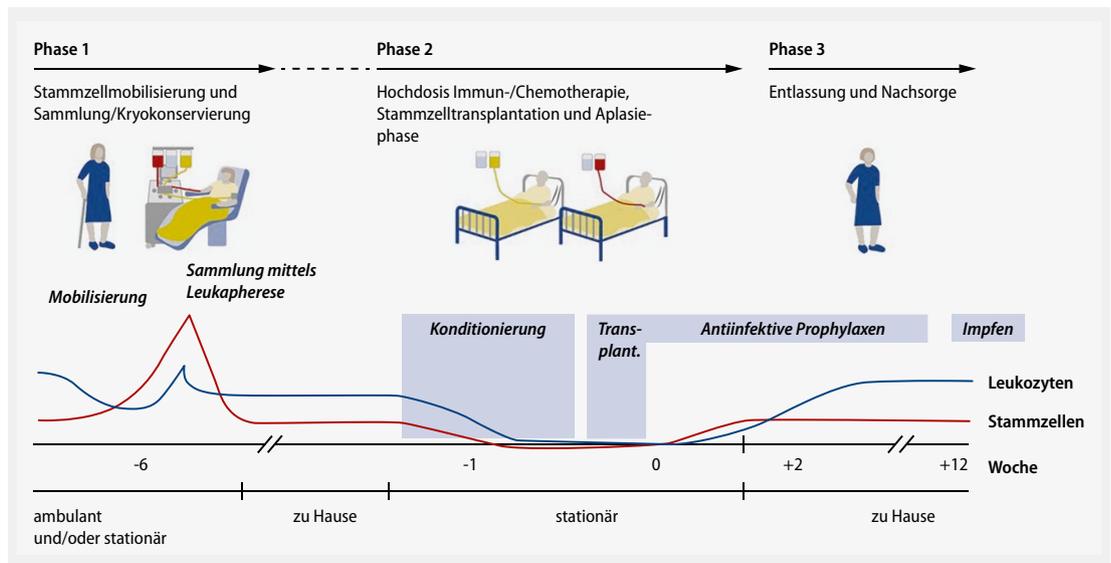
Wie wirkt die Stammzelltherapie bei MS?

Für die Entwicklung einer MS ist nach aktuellem Wissensstand eine genetische Prädisposition im Zusammenspiel mit der Exposition gegenüber bestimmten Umweltfaktoren entscheidend [10]. So weisen eine Reihe aktueller Studien darauf hin, dass ein Kontakt mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) zu einer Fehlentwicklung des Immunsystems führen kann, die Autoaggressivität gegenüber dem ZNS begünstigt [11, 12]. Vitamin-D-Mangel in der Kindheit, frühe Adipositas und Rauchen sind weitere Risikofaktoren [13]. Hierauf basiert die Grundidee der AHST als Therapie für die MS: Ein genetisch prädisponiertes und durch Umweltfaktoren fehlgeleitetes Immunsystem wird durch eine Chemotherapie zerstört und aus Stammzellen ein neues Immunsystem aufgebaut, dass diesen Faktoren nicht wie zuvor ausgesetzt war. In der Theorie trägt dieses neu ausgebildete Immunsystem somit zwar weiter genetische Risikofaktoren für die Entwicklung einer MS, diese bedingen jedoch in Abwesenheit der passenden Umweltfaktoren nicht länger eine ZNS-gerichtete Autoimmunität und kämen nur bei erneutem Zusammentreffen mit einer auslösenden Umwelt-Konstellation zur Geltung.

Die immunologische Forschung hat wichtige Belege für diese Theorie eines „Immun-Resets“ gefunden. Es ist gut bekannt, dass das Immungedächtnis für die meisten Krankheitserreger durch eine AHST gelöscht wird. Patienten benötigen nach der Transplantation beispielsweise einige Impfungen, als wären sie nie geimpft worden [14]. Weiterhin lässt sich

Die aktuell verfügbaren Daten zeigen, dass vor allem jüngere Patienten mit hochaktiver MS und relativ kurzer Krankheitsdauer von der AHST profitieren.

Die AHST als Therapie für die MS basiert auf der Grundidee, dass ein genetisch prädisponiertes und durch Umweltfaktoren fehlgeleitetes Immunsystem durch eine Chemotherapie zerstört und aus Stammzellen ein neues Immunsystem aufgebaut wird, dass diesen Faktoren nicht wie zuvor ausgesetzt war.



© 2017 Macmillan Publishers Limited, part of Springer Nature.

1 Ablauf einer autologen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (AHST) (mod. nach Muraro et al. 2017 [6])

über spezialisierte Labormethoden schlüssig nachweisen, dass ein Großteil der T-Zellen, die in der MS-Pathogenese eine wichtige Rolle spielen, nach der AHST neu im Thymus gebildet wird [6]. Andere Fragen sind noch offen, etwa, ob auch die Stammzellen den Einfluss von bestimmten Umweltfaktoren aufnehmen, inwiefern eine Chemotherapie gewebeständige Immunzellen wie abgesiedelte Gedächtnis-T-Zellen und B-Zellen im Nervensystem oder Mikrogliazellen erreicht, und welche Rolle eine veränderte Zusammensetzung des rekonstituierten Immunsystems bei der Wirksamkeit der AHST spielt. Für ein besseres Verständnis der Mechanismen der AHST wird es deshalb von entscheidender Bedeutung sein, dass Studien zu deren Wirksamkeit von einer koordinierten Probensammlung und immunologischer Aufarbeitung begleitet werden.

Wie gut wirkt AHST bei schubförmiger MS?

Trotz vieler Kohortendaten fehlen nach wie vor große klinische Studien zu Wirksamkeit und Risiken der AHST bei MS-Patienten. Im Jahr 2019 wurden die Daten der ersten größeren randomisiert-kontrollierten Studie vorgestellt [15]. In dieser amerikanischen Studie wurden 110 Patienten randomisiert, 55 erhielten eine AHST, 55 Patienten in der Kontrollgruppe wurden mit einer Standard-MS-Therapie behandelt. Ein Follow-up war von 103 Patienten verfügbar. In der Nachbeobachtungszeit zeigten nur 6% (3 von 52 Patienten) in der AHST-Gruppe eine Zunahme der Beeinträchtigung, im Vergleich zu 60% (30 von 50 Patienten) in der Kontrollgruppe. Der EDSS besserte sich von 3,5 auf 2,4 nach AHST und verschlechterte sich unter den Standardtherapien von 3,3 auf 3,9. Patienten aus der Kontrollgruppe konnten nach Eintritt einer Verschlechterung immer noch eine AHST als Behandlung er-

halten. Auch bei diesen Patienten besserte sich die neurologische Beeinträchtigung.

Im Jahr 2020 wurden die Daten aller bis dahin verfügbarer 27 Studien mit insgesamt 1.626 Patienten zusammengefasst [16]. Zwei Jahre nach AHST blieben in dieser Metaanalyse 74% aller behandelten MS-Patienten ohne eine Zunahme der klinischen Beeinträchtigung: 81% der Patienten mit schubförmiger MS, 78% mit primär progredienter und 60% mit sekundär progredienter MS. Eine frühere differenziertere Analyse von 15 Studien (enthalten in den 27 Studien oben) mit 764 Patienten aus dem Jahr 2017 zeigte fünf Jahre nach AHST bei 77% der behandelten MS-Patienten keine Zunahme der klinischen Beeinträchtigung. Untersucht wurden hier auch die NEDA (No Evidence of Disease Activity)-Raten, das heißt die Abwesenheit jeglicher Krankheitsaktivität, entsprechend keine Schübe, keine Progression und keine MR-Aktivität. Die NEDA-Raten unter AHST betragen 83% nach zwei Jahren und 67% nach fünf Jahren [17]. Bei den zugelassenen MS-Therapien liegen die NEDA-Raten bei maximal 50% nach zwei bis drei Jahren Nachbeobachtung (►Abb. 2). Das Progressionsrisiko nach AHST war bei bereits zuvor progredienten Patienten höher. Alter, Beeinträchtigungsgrad und Art der Konditionierung hatten keinen sicheren Einfluss auf den Nutzen [17]. Bose et al. fassten die Daten der größten MS-AHST-Studien von 2016 bis 2020 unter Berücksichtigung der NEDA-Raten zusammen [18], bei denen es sich zum Großteil um Kohortenstudien handelte [8, 15, 19, 20, 21]. Die Mehrzahl der 172 eingeschlossenen Patienten hatten eine schubförmige MS. Die Beeinträchtigung reichte von unbegrenzter Gehstrecke bis zu minimal 200 m. Eine Verlaufsbeobachtung erfolgte über zwei bis 8,4 Jahre (Median 5 Jahre). Die NEDA-Raten lagen bei 55–78% (Median 69%).

Im Folgenden werden einzelne neuere Kohortendaten dargestellt, die zwar teilweise in den Metaanalysen von Sormani und Zhang enthalten sind, aber dort nicht differenziert berichtet werden [6] oder neu und nicht enthalten sind.

Eine schwedische Kohortenanalyse verglich kürzlich NEDA-Raten bei Patienten mit schubförmiger MS, von denen 69 mit AHST und 75 mit Alemtuzumab behandelt wurden. Nach drei Jahren lagen die der AHST-Patienten bei 88 %, gegenüber 37 % bei den Alemtuzumab-Patienten [22, 23]. Im Mai 2021 wurden italienische Kohortendaten von 210 Patienten publiziert [24]. Bei schubförmiger MS (122 Patienten) fand sich in 85 % nach fünf Jahren und bei 71 % nach zehn Jahren keine Progression. Im Oktober 2021 veröffentlichten Burt et al. die Erfahrungen bei 414 Patienten mit schubförmiger und 93 mit sekundär progredienter MS aus ihrem Zentrum mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von drei Jahren [25]. Bei den Patienten mit schubförmiger MS gab es bis zum fünften Jahr nach AHST eine Verbesserung im EDSS um 1,7 Punkte (von 3,9 auf 2,2). Interessanterweise fand sich kein Unterschied zwischen verschiedenen Konditionierungs-Regimen.

Die Daten der größten deutschen Kohorte aus Hamburg mit 19 AHST-behandelten MS-Patienten im Vergleich zu 23 Patienten mit Alemtuzumab-Therapie wurden 2021 veröffentlicht [26]. Bei einer Beobachtungszeit von durchschnittlich fünf Jahren lag die NEDA-Rate nach AHST bei 62 %, verglichen mit 40 % bei Alemtuzumab. Bei 37 % der AHST-Patienten verbesserte sich der EDSS, im Gegensatz zu einer fehlenden Verbesserung in der Alemtuzumab-Gruppe. Darüber hinaus fanden sich erstmals Hinweise dafür, dass kognitive Leistungen durch eine AHST bei MS-Patienten erhalten werden können, oder sich nach Transplantation sogar verbessern können.

Hilft die AHST auch bei progredienter MS?

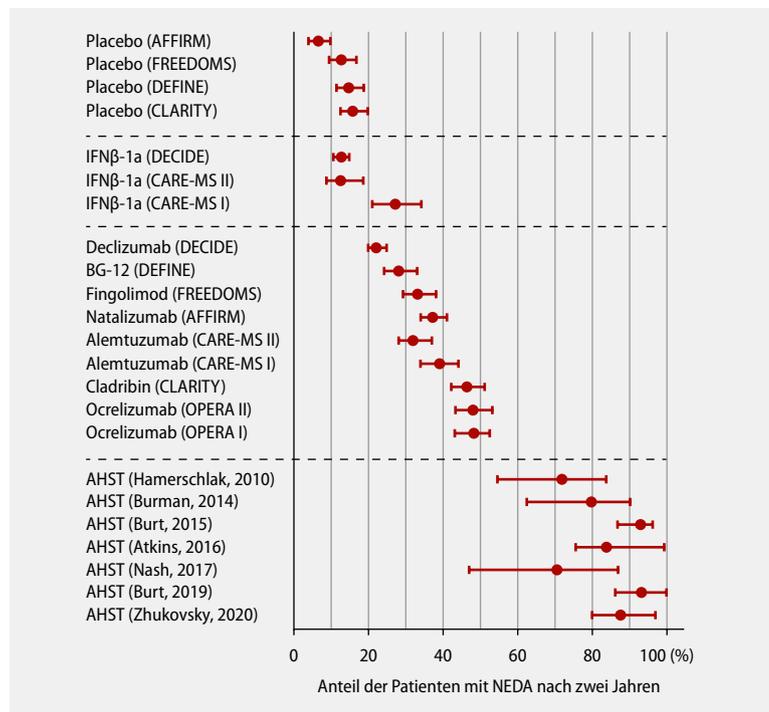
Beachtenswert hinsichtlich der progredienten MS ist eine retrospektive Kohortenstudie von 281 Patienten, die an 25 Zentren eine AHST zur Therapie der MS erhielten und im Mittel für 6,6 Jahre nachbeobachtet wurden [27]. Zum Zeitpunkt der AHST hatten die eingeschlossenen Patienten bereits einen relativ hohen EDSS von durchschnittlich 6,5 und fast 80 % eine chronisch-progrediente MS. Dennoch blieben nach fünf Jahren 46 % der Patienten ohne Zunahme der Beeinträchtigung. Mariottini stellte kürzlich auf einem gemeinsamen Workshop der EBMT und des ECTRIMS (European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis) Übersichtsdaten zur sekundär progredienten MS vor, mit neun überwiegend kleineren Studien mit bis zu 35 Patienten und Beobachtungszeiträumen von 1,5 bis acht Jahren [28]. Diese zeigten sehr unterschiedliche Raten an Progressionsfreiheit nach AHST von 25–77 %. Bei progredienter MS wurde in 71 % nach fünf Jahren und in 57 % nach zehn Jahren in der Kohorte von Boffa et al. (68 Patienten) keine weitere Progression

festgestellt [24]. Bei 93 sekundär progredienten Patienten der Kohorte von Burt et al. [25] blieb die Beeinträchtigung bis zum fünften Jahr im Wesentlichen stabil. Eine vergleichende Analyse von Mariottini von AHST (31 Patienten) und Cyclophosphamidgabe (62 Patienten) als Therapie bei sekundär progredienter MS zeigte für die AHST zwar einen besseren Schutz gegenüber dem Auftreten von Schüben, ein signifikanter Unterschied für das Progressionsrisiko fand sich jedoch nicht [29]. Isolierte Daten zur primär progredienten MS gibt es nicht.

Welche Konditionierung (Hochdosistherapie) ist die Beste?

Die gegenwärtig von den Zentren eingesetzten Hochdosistherapien (Konditionierung) vor der autologen Transplantation variieren stark. Am häufigsten eingesetzt wurde bis zum Jahr 2019 das BEAM/anti-Thymozytenglobulin(ATG)-Regime oder das Hochdosis Cyclophosphamid/ATG-Regime, zum Teil auch mit Rituximab. Höhere Intensitätsregime sind mit mehr Toxizität verbunden [8]. Eine evidenzbasierte Empfehlung hinsichtlich der Konditionierung kann gegenwärtig nicht gegeben werden, jedoch zeichnet sich seit der Studie von Burt et al. [15] ein Trend für die zunehmende Verwendung des weniger toxischen Cyclophosphamid/ATG-Regimes ab.

Die heute verwendete und für die meisten der aktuellen Phase-II-Studien eingesetzte Gabe von



2 NEDA-Raten verglichen zwischen verschiedenen MS-Medikamenten und der AHST (IFN = Interferon, NEDA = No evidence of disease activity, das heißt kein Schubereignis, keine Krankheitsprogression und keine neuen Läsionen in der kranialen und spinalen MRT; mod. nach Muraro et al. 2017 [6])

kasuistik

Massiver MS-Schub mit einer spastischen Paraparese bis zur Rollstuhlpflichtigkeit

Eine 19-jährige Hotelfachfrau in Ausbildung entwickelte im Oktober 2013 eine Hypästhesie des rechten Beins, was im Dezember zur Diagnosestellung einer schubförmigen Multiplen Sklerose (MS) führte. Es bestand der Nachweis multipler zerebraler und spinaler Läsionen in der MRT und einer Pleozytose im Liquor mit 55/3 Zellen pro μL , einer Dreiklassenreaktion und der Nachweis isolierter oligoklonaler Banden. Nach einer hochdosierten Steroidgabe waren die Beschwerden remittiert. Mehrfache Aquaporin4-Antikörperbestimmungen zum Ausschluss einer Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung waren negativ. Eine Therapie mit Interferon beta-1a wurde begonnen. Eine spinale und zerebrale MRT im kurzfristigen Verlauf nach zwei Monaten zeigte jedoch eine deutliche Progression mit mehreren Kontrastmittel(KM)-Aufnahmen. Im April und Mai 2014 kam es zu weiteren sensiblen Schüben bei weiterem MRT-Progress. Nach Umstellung auf Natalizumab seit Mai 2014 erlitt die Patientin im September 2014 einen massivem Schub mit einer spastischen Paraparese bis zur Rollstuhlpflichtigkeit. Unter einer eskalierenden Schubtherapie bis zur Plasmapherese rekompensierte sie die Mobilität bis zu einer Gehstrecke von 3 km. Bei der erstmaligen Vorstellung in der MS-Ambulanz des UKE Hamburg, 14 Tage nach Plasmapherese, war der Untersuchungsbefund weitgehend normal, der EDSS (Expanded Disability Status Scale) lag bei 2,0.

Mit der Patientin wurden eine Alemtuzumabgabe oder eine autologe Stammzelltransplantation diskutiert. Eine autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation (AHST)

nach einer Alemtuzumabtherapie würde mit erhöhten Risiken aufgrund der persistierenden Immunsuppression durch den Antikörper einhergehen, damit wäre eine spätere AHST bei Progression unter Alemtuzumab schwierig. Deshalb entschieden wird uns mit der Patientin zur AHST nach Genehmigung der Kostenübernahme durch die Krankenkasse.

Nach Mobilisation mit Cyclophosphamid im Januar 2015 und Konditionierung nach dem BEAM-Protokoll erfolgte am 26. März 2015 die AHST. In der Posttransplantationsphase traten ein am ehesten allergisches Exanthem, eine Mukositis und ein Harnwegsinfekt auf, die unkompliziert verliefen. Das Blutbild regenerierte sich ab Tag elf, sodass die Patientin nach drei Wochen stationärer Behandlung entlassen werden konnte. Im weiteren Verlauf sind keine Schübe und keine Progression mehr aufgetreten. Die zerebrale MRT zeigte im Jahr 2015 eine neue kleine Hirnstammläsion, ansonsten einen stabil unveränderten Verlauf bis 2020. In der umfangreichen neuropsychologischen Diagnostik findet sich seit der Transplantation ein im Wesentlichen stabiler Befund mit diskreten Defiziten im Arbeitsgedächtnis und in der verbalen Lernfähigkeit, die den Alltag subjektiv nicht beeinträchtigen.

Die Patientin konnte eine Ausbildung als Verwaltungsfachfrau abschließen, ist in Vollzeit berufstätig und beschwerdefrei. Bedingt durch die AHST besteht eine Infertilität und aktuell Zeichen eines vorzeitigen Klimakteriums. Nach einer Kryokonservierung von Eierstockgewebe in 2014 ist die Patientin jetzt in einem Kinderwunschzentrum in Behandlung.

Insgesamt zeigen die umfangreichen Studienergebnisse sowie systematische Auswertungen von Registerdaten, dass die AHST ein hohes Potenzial als MS-Therapie und vermutlich eine höhere Wirksamkeit als die bisher zugelassenen Therapien hat.

Cyclophosphamid und ATG zur Konditionierung scheint bei schubförmigen MS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung ausreichend, wie Burt et al. in einer Fallserie von 507 Patienten mit verschiedenen Konditionierungsregimen ausführen [25]. Die Kombination Cyclophosphamid und ATG führte bei der Mehrzahl der untersuchten Patienten zum vollständigen Stillstand von messbarer Entzündungsaktivität und dauerhaften Krankheitsstillstand. Teilweise bildeten sich auch klinische Beschwerden zurück.

Insgesamt zeigen die umfangreichen Ergebnisse aus einer randomisierten, kontrollierten Studie sowie aus zahlreichen Kohorten- und Fallstudien, Metaanalysen sowie aus systematischen Auswertungen von Registerdaten, dass die AHST ein hohes Potenzial als MS-Therapie und vermutlich eine höhere Wirksamkeit als die bisher zugelassenen Therapien hat [7, 8]. Die NEDA-Raten oberhalb von 70 % gegenüber 40–50 % bei den herkömmlichen Therapien bilden dies sehr deutlich ab [18]. Mittlerweile wird die AHST deshalb auch als Erstlinientherapie bei schweren Verläufen mit hoch aggressivem Beginn der MS diskutiert [30].

Welche Risiken bestehen bei einer AHST?

Die AHST ist eine eingreifende Therapie, die durch den vorübergehenden Funktionsverlust der Blutbildung und des Abwehrsystems potenziell lebensbedrohliche Risiken birgt. Die allgemein beobachteten Nebenwirkungen bei einer autologen Stammzelltherapie umfassen:

- ▶ Infektionen während der Transplantationsperiode (sehr häufig)
- ▶ Entzündungen der Schleimhäute (Mukositis) des Mundes, des Rachens, der Speiseröhre, des Magens und des Darmes, vor allem bei aggressiven Konditionierungen sehr häufig, seltener bei CY-ATG
- ▶ Blutungen (häufig)
- ▶ Lungenentzündungen in den ersten drei Monaten nach Transplantation (häufig)
- ▶ Sterilität (sehr häufig, abhängig vom Alter)
- ▶ Veränderung der Hautfarbe (sehr häufig)
- ▶ Verlust des Haupthaars (meist vorübergehend)
- ▶ Herzversagen (Herzinsuffizienz) als Folge der hochdosierten Chemotherapie (gelegentlich)
- ▶ Allergische Reaktion auf Medikamente bis hin zum allergischen Schock

- Infektionen durch Bluttransfusionen (selten)
- Folgetumorerkrankungen (ca. 3 %)

Spezifisch für transplantierte MS-Patienten berichtet eine Analyse des EBMT-Registers, basierend auf Daten bis zum Jahr 2006, von Störungen der Blutbildung und der Immunabwehr bei 169 untersuchten MS-Patienten [6]. In dieser Analyse hatten 79 % der Patienten frühe Nebenwirkungen, vor allem Fieber und Infektionen. Hinsichtlich Langzeitnebenwirkungen bei MS-Patienten fand eine Zusammenstellung von 281 MS-Patienten aus 25 Zentren bei 14 Patienten (5 %) in einem Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 6,6 Jahren zusätzliche Autoimmunerkrankungen nach AHST [27]. Meist waren dies gut behandelbare Schilddrüsenerkrankungen und autoimmune Thrombozytopenien. Es gab keine Hinweise darauf, dass MS-Patienten nach AHST an erworbenen Zweit-Autoimmunerkrankungen verstorben sind. Krebserkrankungen traten in der gleichen Studie bei neun transplantierten MS-Patienten (3,2 %) auf. Dies waren drei myelodysplastische Syndrome, zwei Brustkrebserkrankungen und vier einzelne andere Tumoren, die nicht unbedingt auf die durchgeführte Transplantation zurückgeführt werden konnten. Beobachtungsstudien, die über MS-Patienten mehrere Jahrzehnte nach AHST berichten, gibt es bislang jedoch nicht. Allerdings existieren solche Langzeitdaten zu anderen heute zugelassenen Immuntherapien von hochaktiver MS ebenfalls nicht.

Insgesamt sind die meisten möglichen Nebenwirkungen der AHST gut beherrsch- und behandelbar. Die Anzahl der schweren Nebenwirkungen im Rahmen einer AHST konnte durch eine Verbesserung der Vorbehandlung und einer intensiveren Nachbehandlung und Nachkontrolle nach Transplantation in den letzten 20 Jahren deutlich verringert werden. Mit Bezug auf die MS darf in diesem Zusammenhang nicht vergessen werden, dass hochwirksame zugelassene MS-Medikamente (z. B. Alemtuzumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Natalizumab) ebenfalls schwerwiegende Nebenwirkungen haben können.

Wie hoch ist die Mortalität einer AHST in der MS-Therapie?

Die Gesamtsterblichkeit einer AHST als MS-Therapie liegt im EBMT-Register von 829 untersuchten Patienten bei 2 % (Mai 2017). In einer zusammenfassenden Analyse von publizierten Studiendaten von 1.626 Patienten lag die Mortalität bei 1 % [16]. Dabei muss berücksichtigt werden, dass ein Großteil der Todesfälle auf die hohe Sterblichkeit aus den Anfängen der AHST bei MS vor mehr als 20 Jahren zurückgeht. Zwischen 2011 und 2016 lag die Sterblichkeitsrate im EBMT-Register nach Muraro et al. bei 0,2 % (1 von 439) [6]. In der Übersichtsarbeit von Sormani et al. mit Analyse von 15 Studien und 764 transplantierten MS-Patienten lag die Sterblichkeitsrate bei 2 % (16 Patienten), davon wurde jedoch nur ein Patient nach 2005 registriert [17]. In einer

aktuellen Kohortenstudie von 120 Londoner Patienten traten drei Todesfälle durch AHST auf (2,5 %), wobei es sich in allen Fällen um schwer beeinträchtigte, progrediente MS-Patienten in höherem Lebensalter, teilweise mit Begleiterkrankungen, handelte [31]. In einer aktuellen italienischen Kohortenstudie finden sich drei Todesfälle bei 210 transplantierten Patienten (1,4 %) bis zum Jahr 2007, danach wurden keine weiteren registriert [24]. In der Übersicht von Burt et al. kam es bei 507 Patienten nur zu einem Todesfall (Mortalität 0,2 %) durch eine schwere Lungenentzündung [25].

Insgesamt erscheint es plausibel, das aktuelle Mortalitätsrisiko einer AHST bei MS-Patienten auf insgesamt unter 1 % zu schätzen. Zu beachten ist, dass die therapiebedingte Mortalität bei progredient verlaufender MS etwas erhöht zu sein scheint [17]. Die Evidenz für ein erhöhtes Risiko bei höherem Lebensalter, größerer klinischer Beeinträchtigung oder dem Einsatz von intensiveren Konditionierungsregimen ist hingegen nicht eindeutig.

AHST in Zeiten von COVID-19

Grundsätzlich ist eine COVID-19-Infektion in der Phase nach einer AHST eine lebensgefährliche Komplikation. Für Stammzelltransplantationen im Allgemeinen wird mittlerweile deutlich, dass die Sterblichkeit bei einer COVID-19-Infektion unter der Transplantation erhöht ist. Andererseits infizierte sich keiner der mehr als 100 MS-Patienten mit SARS-CoV-2, die von 2020 bis 2021 in Europa transplantiert wurden. Die Autoimmune Working Party der EBMT empfiehlt derzeit weiterhin die Durchführung von AHST bei MS-Patienten, auch in Zeiten von COVID-19 [8], allerdings wird eine Impfung gegen SARS-CoV-2 im Sinne einer Grundimmunisierung vor und drei bis sechs Monate nach Transplantation empfohlen.

Kinderwunsch und Stammzelltherapie

Durch die notwendige Chemotherapie kann es zu vorübergehenden oder bleibenden Schädigungen der Fruchtbarkeit bei Frauen und Männern kommen. In einer italienischen Kohortenstudie [32] hatten von 43 Patientinnen nur 70 % wieder eine Menstruation – nach durchschnittlich sieben Monaten. Bei Frauen wird eine Verminderung der Fruchtbarkeit durch die AHST am ehesten durch eine Schädigung der Eizellen und Eierstöcke sowie der Hormonproduktion bedingt. Um einen späteren Kinderwunsch zu ermöglichen, können Eizellen vor der Therapie entnommen und entweder befruchtet oder unbefruchtet eingefroren werden. Eine weitere Möglichkeit bietet das Einfrieren einer operativ entnommenen Eierstockprobe. Schließlich können Frauen durch Hormontherapien künstlich ins Klimakterium versetzt werden, um die Eizellen während der Chemotherapie zu schützen. Bei Männern ist das Einfrieren von Samenzellen einfach und etabliert, sodass dies grundsätzlich vor einer Stammzelltherapie empfohlen wird.

Die meisten möglichen Nebenwirkungen der AHST sind gut beherrsch- und behandelbar.

Das aktuelle Mortalitätsrisiko einer AHST bei MS-Patienten wird auf insgesamt unter 1 % geschätzt.

Gesundheitsökonomische Analysen zeigen, dass die AHST bei MS in hohem Maße kosteneffizient ist, da die einmalig anfallenden Aufwendungen angesichts von teuren MS-Dauertherapien und den erheblichen Folgekosten bei weiterem Fortschreiten der Erkrankung im Vergleich gering erscheinen.

Kosten

In den skandinavischen Ländern sowie in England, Spanien, Italien und der Schweiz werden die Kosten für eine AHST bei MS vom Gesundheitswesen nach Indikationsstellung durch Neurologen und Hämatologen übernommen. Gesundheitsökonomische Analysen zeigen, dass die AHST bei MS in hohem Maße kosteneffizient ist, da die einmalig anfallenden Aufwendungen (in Deutschland ca. 50.000 €) angesichts von teuren MS-Dauertherapien und den erheblichen Folgekosten durch Pflegebedarf bei weiterem Fortschreiten der Erkrankung im Vergleich gering erscheinen [33, 34].

Wie ist die aktuelle Situation der AHST bei MS in Deutschland?

In Deutschland wird die AHST zur Behandlung der MS von den gesetzlichen Krankenkassen nur in Einzelfällen erstattet, weshalb sie im Vergleich zu anderen europäischen Ländern wie den skandinavischen Staaten, Italien, Spanien und England sowie außereuropäischen Ländern sehr selten durchgeführt wird. Viele Patienten gehen deshalb bislang als Selbstzahler zur AHST ins Ausland. Durch die Entfernung zum Herkunftsland wird keine systematische Nachsorge gewährleistet, was eine Beurteilung der Wirkung, aber auch insbesondere das Erkennen von späten Nebenwirkungen erheblich erschwert.

In der überarbeiteten MS-Leitlinie der DGN wird eine AHST als aussichtsreiche Therapie empfohlen, ihre Anwendung soll allerdings gemäß den Empfehlungen auf Studien beschränkt bleiben [5]. Sie werden als dringlich erforderlich bewertet. Dies könnte aber wie in der Schweiz (<https://nims-zh.ch.stammzelltransplantation.html>) auch in Registerstudien erfolgen. Eine konsequente Dokumentation von Wirkungen und Nebenwirkungen auf nationaler Ebene, beispielsweise im Deutschen MS-Register in Zusammenarbeit mit dem Deutschen Stammzelltransplantationsregister (DRST), könnte ein wichtiger Baustein sein, um die Indikationsstellung der AHST für die MS systematisch in Deutschland zu überprüfen und Daten zu Langzeitnebenwirkungen zu erfassen. Eine deutsche Arbeitsgruppe AHST bei MS (Sprecher: C. Heesen, Hamburg und B. Wildemann, Heidelberg) hat sich unter dem Dach des Kompetenznetzes MS (KKNMS), der German MS-Study Group und dem Bundesverband der MS-Selbsthilfe (DMSG) gebildet, um dieses Ziel zu verfolgen. Dazu gehört ein enger interdisziplinärer Austausch mit den Hämatologen/Stammzelltransplantateuren (DAG-HSZT), um Indikationskriterien festzulegen und durch Empfehlungen die Durchführung und Nachsorge zu harmonisieren und standardisieren. Ziel ist es, Registerdaten auf deutscher und europäischer Ebene interdisziplinär auszuwerten.

Fazit für die Praxis

Die AHST ist eine überzeugende Therapie für aggressive Verläufe der MS, insbesondere bei Versagen

der hochwirksamen Therapien in Form von persistierenden Schüben und MRT-Aktivität. Um MS-Patienten einen besseren Zugang zur AHST in Deutschland zu ermöglichen, wird es, neben Einzelanträgen zur Kostenübernahme bei den Krankenkassen, zukünftig wichtig sein, allgemeingültige Vereinbarungen mit den Kostenträgern zu finden. Ein Registerprojekt soll helfen, ein Qualitätsmanagement sicherzustellen.

Literatur:

1. Kappos L et al. Contribution of relapse-independent progression vs relapse-associated worsening to overall confirmed disability accumulation in typical relapsing multiple sclerosis in a pooled analysis of 2 randomized clinical trials. *JAMA Neurol.* 2020;77(9):1132-40
2. Wolinsky JS et al. Long-term follow-up from the ORATORIO trial of ocrelizumab for primary progressive multiple sclerosis: a post-hoc analysis from the ongoing open-label extension of the randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2020;19(12):998-1009
3. Willison AG et al. The current standing of autologous haematopoietic stem cell transplantation for the treatment of multiple sclerosis. *J Neurol.* 2022;269(7):3937-58
4. Snowden JA et al. Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. *Bone Marrow Transplant.* 2022
5. Hemmer B et al. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen: Deutsche Gesellschaft für Neurologie; 2021 (www.dgn.org/leitlinien)
6. Muraro PA et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2017;13(7):391-405
7. Miller AE et al. Autologous hematopoietic stem cell transplant in multiple sclerosis: recommendations of the National Multiple Sclerosis Society. *JAMA Neurol.* 2021;78(2):241-6
8. Sharrack B 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 ADWP and the JACIE EBMT and ISCT. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55(2):283-306
9. Menon S et al. Characterising aggressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84(11):1192-8
10. Atfield KE et al. The immunology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol.* 2022 May 4. doi: 10.1038/s41577-022-00718-z.
11. Lanz TV et al. Clonally expanded B cells in multiple sclerosis bind EBV EBNA1 and GlialCAM. *Nature.* 2022;603(7900):321-7
12. Bjornevik K et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science.* 2022;375(6578):296-301
13. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2017;13(1):25-36
14. Cencioni MT et al. Immune reconstitution following autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis: a review on behalf of the EBMT autoimmune diseases working party. *Front Immunol.* 2021;12:813957
15. Burt RK et al. Effect of nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation vs continued disease-modifying therapy on disease progression in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2019;321(2):165-74
16. Zhang P, Liu B. Effect of autologous hematopoietic stem cell transplantation on multiple sclerosis and neuromyelitis-optica spectrum disorder: a PRISMA-compliant meta-analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55(10):1928-34

17. Sormani MP et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Neurology*. 2017;88(22):2115-22
18. Bose G et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis: A current perspective. *Mult Scler*. 2021;27(2):167-73
19. Atkins HL et al. Immunoablation and autologous haematopoietic stem-cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: a multicentre single-group phase 2 trial. *Lancet*. 2016;388(10044):576-85
20. Nash RA et al. High-dose immunosuppressive therapy and autologous HCT for relapsing-remitting MS. *Neurology*. 2017;88(9):842-52
21. Casanova B et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in relapsing-remitting multiple sclerosis: comparison with secondary progressive multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2017;38(7):1213-21
22. Alping P et al. Safety of Alemtuzumab and autologous hematopoietic stem cell transplantation compared to non-induction therapies for multiple sclerosis. *Neurology*. 2021;96(11):e1574-e84
23. Zhukovsky C et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation compared with alemtuzumab for relapsing-remitting multiple sclerosis: an observational study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92(2):189-94
24. Boffa G et al. Long-Term clinical outcomes of hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis. *Neurology*. 2021 Jan 20; doi: 10.1212/WNL.00000000000011461
25. Burt RK et al. Real-world application of autologous hematopoietic stem cell transplantation in 507 patients with multiple sclerosis. *J Neurol*. 2022;269(5):2513-26
26. Häußler V et al. aHSC is superior to alemtuzumab in maintaining NEDA and improving cognition in multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol*. 2021;8(6):1269-78
27. Muraro PA et al. Long-term Outcomes After Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2017;74(4):459-69
28. Mariottini A et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation versus low-dose immunosuppression in secondary-progressive multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2022;29(6):1708-18
29. Mariottini A. HSCT outcome in progressive MS: is there evidence of benefit and acceptable risk? ECTRIMS focused workshop, Online 10.-11.3.2022
30. Das J et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation as a first-line disease-modifying therapy in patients with 'aggressive' multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2021;27(8):1198-204
31. Nicholas RS et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in active multiple sclerosis: a real-world case series. *Neurology*. 2021;97(9):e890-e901
32. Chatterton S et al. Pregnancy post autologous stem cell transplant with BEAM conditioning for multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2021;27(13):2112-5
33. Kobelt G et al. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Mult Scler*. 2017;23(8):1123-36
34. Tappenden P et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for secondary progressive multiple sclerosis: an exploratory cost-effectiveness analysis. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(6):1014-21



Prof. Dr. med. Christoph Heesen

Klinik und Poliklinik für Neurologie
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52, 20246 Hamburg
heesen@uke.de

Dr. med. Dr. rer. biol. hum. Max Kaufmann

Institut für Neuroimmunologie und Multiple Sklerose
Klinik und Poliklinik für Neurologie, UKE
m.kaufmann@uke.de

Dr. med. Dietlinde Janson

Klinik für Stammzelltransplantation
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
d.janson@uke.de

Dr. med. Vivien Häußler

Institut für Neuroimmunologie und Multiple Sklerose
Klinik und Poliklinik für Neurologie, UKE
v.haeussler@uke.de



Prof. Dr. med. Nicolaus Kröger

Klinikdirektor
Klinik für Stammzelltransplantation
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, 20246 Hamburg
n.kroeger@uke.de



Prof. Dr. med. Manuel A. Friese

Direktor
Institut für Neuroimmunologie und Multiple Sklerose
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Falkenried 94, 20251 Hamburg
m.friese@uke.de

Interessenkonflikt

Die Autorinnen und Autoren erklären, dass sie sich bei der Erstellung des Beitrages von keinen wirtschaftlichen Interessen leiten ließen. Sie legen folgende potenziellen Interessenkonflikte offen: keine.

Der Verlag erklärt, dass die inhaltliche Qualität des Beitrags durch zwei unabhängige Gutachten geprüft wurde. Werbung in dieser Zeitschriftenausgabe hat keinen Bezug zur CME-Fortbildung. Der Verlag garantiert, dass die CME-Fortbildung sowie die CME-Fragen frei sind von werblichen Aussagen und keinerlei Produktempfehlungen enthalten.

Dies gilt insbesondere für Präparate, die zur Therapie des dargestellten Krankheitsbildes geeignet sind.

Stammzelltransplantation bei Multipler Sklerose – wo stehen wir?

FIN gültig bis 09.11.2022:

IN221NzB

Teilnehmen und Punkte sammeln können Sie

- als e.Med-Abonnent*in von SpringerMedizin.de
- als registrierte*r Abonnent*in dieser Fachzeitschrift
- als Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)
- zeitlich begrenzt unter Verwendung der abgedruckten FIN.



Dieser CME-Kurs ist auf [SpringerMedizin.de/CME](https://www.springermedizin.de/CME) zwölf Monate verfügbar. Sie finden ihn, wenn Sie die FIN oder den Titel in das Suchfeld eingeben. Alternativ können Sie auch mit der Option „Kurse nach Zeitschriften“ zum Ziel navigieren oder den QR-Code links scannen.

? Welche Aussage zur Studienlage bei der autologen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (AHST) ist richtig?

- Zur AHST liegen keine randomisierten Studien vor.
- Zur AHST liegt eine kleine randomisierte Studie bei schubförmiger Multipler Sklerose vor.
- Zur AHST liegen mehrere kleine randomisierte Studien bei schubförmiger Multipler Sklerose vor.
- Zur AHST liegt eine Studie bei primär progredienter Multipler Sklerose vor.
- Zur AHST liegt eine Zulassungsstudie vor.

? Welche Aussage zu Kohortendaten bei der autologen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (AHST) ist richtig?

- Es gibt zirka 1.000 dokumentierte AHST weltweit bei Multipler Sklerose.
- Es gibt zirka 50 dokumentierte AHST in Deutschland.
- Es gibt zirka 100 dokumentierte AHST in Deutschland.
- Es gibt zirka 5.000 dokumentierte AHST weltweit.
- Es gibt zirka 500 dokumentierte AHST in Deutschland.

? Welche Aussage zu NEDA (No evidence of disease activity)-Raten bei Multipler Sklerose ist richtig?

- NEDA-Raten in Placebogruppen liegen bei 30 %.

- NEDA-Raten bei Kategorie-3-Medikamenten liegen bei 80 %.
- NEDA-Raten bei autologen hämatopoetischen Stammzelltransplantation liegen bei 60–80 %.
- NEDA-Raten bei Interferonen liegen bei 50 %.
- NEDA-Raten bei autologen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen liegen bei 90–100 %.

? Welche Aussagen zur Mortalität bei autologen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (AHST) bei Multipler Sklerose treffen zu?

- Das Risiko liegt bei maximal 30 %.
- Das Risiko liegt bei maximal 5 %.
- Das Risiko liegt bei maximal 10 %.
- Das Risiko liegt bei maximal 1 %.
- Das Risiko liegt bei maximal 0,1 %.

? Welche Aussage zu Auswahlkriterien für eine autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation (AHST) ist richtig?

- Geeignet sind Patienten, bei denen alle zugelassenen Multiple-Sklerose-Therapien gescheitert sind.
- Geeignet sind Patienten ab Verlust der Gehfähigkeit.
- Geeignet sind Patienten mit Progression ohne MR-Aktivität.
- Geeignet sind Patienten mit Entzündungsaktivität unter hoch effektiver Multipler-Sklerose-Therapie.
- Geeignet sind Patienten, die eine zugelassene Therapie ablehnen.

? Welche Aussage zur Stammzelltransplantation ist falsch?

- Die Mobilisation wird generell mit einer Chemotherapie und einem Wachstumsfaktor durchgeführt.
- Die Konditionierung beinhaltet Mobilisation und Transplantation.
- Die Transplantation erfolgt nach der hochdosierten Chemotherapie.
- Die allogene Stammzelltransplantation wird bei Multipler Sklerose nicht durchgeführt.
- Die autologe Stammzelltransplantation wird generell seit zirka 30 Jahren bei Multipler Sklerose eingesetzt.

? Welche Aussage zur Wirkung der autologen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (AHST) ist richtig?

- Die AHST bewirkt eine Regeneration von Nervengewebe.
- Die AHST zerstört vor allem mit Epstein-Barr-Virus infizierte B-Zellen.
- Die AHST führt zu einem neuen Aufbau des Immunzellrepertoires (Immunzell-Reset).
- Die AHST zerstört ähnlich wie die Antikörpertherapien nur bestimmte Immunzellen.
- Die AHST eliminiert genetisch bestimmte Immunfaktoren, die für die Multiple-Sklerose-Entstehung eine Rolle spielen.

Dieser CME-Kurs wurde von der Bayerischen Landesärztekammer mit zwei Punkten in der Kategorie I (tutoriellement unterstützte Online-Maßnahme) zur zertifizierten Fortbildung freigegeben und ist damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70 % der Fragen richtig beantwortet werden. Pro Frage ist jeweils nur eine Antwortmöglichkeit zutreffend. Bitte beachten Sie, dass Fragen wie auch Antwortoptionen online abweichend vom Heft in zufälliger Reihenfolge ausgespielt werden.

Bei inhaltlichen Fragen erhalten Sie beim Kurs auf SpringerMedizin.de/CME tutorielle Unterstützung. Bei technischen Problemen erreichen Sie unseren Kundenservice kostenfrei unter der Nummer 0800 7780777 oder per Mail unter kundenservice@springermedizin.de.

- ? Welche Aussage zur Wirkung der autologen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (AHST) bei Multipler Sklerose (MS) ist falsch?**
- Die AHST kann zu deutlichen Verbesserungen von Beeinträchtigungen führen.
 - Die AHST führt zum Stillstand des Krankheitsprozesses bei MS.
 - Die AHST kann die Progressionszunahme aufhalten.
 - Nach einer AHST sind neue Herde in der MRT selten.
 - Nach AHST kann der klinische Zustand über Jahre stabil bleiben.

- ? Welche Aussage zu Nebenwirkungen der autologen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (AHST) ist falsch?**
- Infektionen sind häufig.
 - Unfruchtbarkeit ist häufig.
 - Herzversagen ist häufig.
 - Blutungen sind häufig.
 - Folgetumoren sind häufig.

- ? Welche Aussage zu den Kosten einer autologen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (AHST) ist richtig?**
- In Deutschland werden die Kosten generell nicht von den Krankenkassen übernommen.
 - In anderen europäischen Ländern werden die Kosten generell nicht von den Krankenkassen übernommen.
 - Eine AHST kostet zirka 100.000 Euro.
 - Eine AHST ist verglichen mit anderen Multiple-Sklerose-Immuntherapien sehr teuer.
 - Eine AHST kostet zirka 10.000 Euro.

Aktuelle CME-Kurse aus der Neurologie

- ▶ **Management der extrakraniellen Karotisstenose**
aus: InFo Neurologie + Psychiatrie 7-8/2022
von: H-C. Diener, C. Gerloff, J. Fiehler, H-H. Eckstein
Zertifiziert bis: 22.8.2023
CME-Punkte: 2
- ▶ **Diagnostik und Therapie des Karpaltunnelsyndroms**
aus: InFo Neurologie + Psychiatrie 6/2022
von: M. P. Gelderblom, G. Antoniadis
Zertifiziert bis: 21.6.2023
CME-Punkte: 2
- ▶ **Aktuelle leitliniengerechte Therapie der Multiplen Sklerose**
aus: InFo Neurologie + Psychiatrie 5/2022
von: M. Wenzel, A. Berthele, B. Hemmer
Zertifiziert bis: 23.5.2023
CME-Punkte: 2

Diese Fortbildungskurse finden Sie, indem Sie den Titel in das Suchfeld auf SpringerMedizin.de/CME eingeben. Zur Teilnahme benötigen Sie ein Zeitschriften- oder ein e.Med-Abo.

Effizient fortbilden, gezielt recherchieren, schnell und aktuell informieren – ein e.Med-Abo bietet Ihnen alles, was Sie für Ihren Praxis- oder Klinikalltag brauchen: Sie erhalten Zugriff auf die Premiuminhalte von SpringerMedizin.de, darunter die Archive von 99 deutschen Fachzeitschriften. Darüber hinaus ist im Abo eine Springer-Medizin-Fachzeitschrift Ihrer Wahl enthalten, die Ihnen regelmäßig per Post zugesandt wird.

Als e.Med-Abonnent*in steht Ihnen außerdem das CME-Kursangebot von SpringerMedizin.de zur Verfügung: Hier finden Sie aktuell über 550 CME-zertifizierte Fortbildungskurse aus allen medizinischen Fachrichtungen!

Unter www.springermedizin.de/eMed können Sie ein e.Med-Abo Ihrer Wahl und unser CME-Angebot 14 Tage lang kostenlos und unverbindlich testen.

