



Ansvarig: Joachim Burman (2016-05-15)

## Läkemedel: Autolog hematopoietisk stamcellstransplantation (AHSCT)

Datum för godkännande inom EU: ej godkänd

### SMS förslag till indikation:

- Vid sjukdomsdebut om mycket hög inflammatorisk aktivitet (hög skovfrekvens och/eller stort antal kontrastladdande lesioner) föreligger och där första linjens läkemedel bedöms vara otillräckliga och övriga behandlingar är olämpliga eller i samråd med patienten bedöms vara sämre alternativ.
- Aktiv sjukdom trots behandlingsförsök med minst ett högeffektivt läkemedel (t ex fingolimod, natalizumab, alemtuzumab, rituximab).

### Bakgrund

AHSCT ibland kallad högdos cytostatikabehandling med stamcellsstöd, har använts för MS sedan 1995 (1). I slutet av 2015 hade 120 MS-patienter behandlats i Sverige. Proceduren är rutinbehandling vid vissa cancersjukdomar, som t.ex. myelom och lymfom och metoden är etablerad på samtliga universitetssjukhus.

Behandlingen skiljer sig på flera avgörande punkter från de flesta andra behandlingar för MS: syftet med behandlingen är att eliminera hela immunförsvaret och därigenom radera det immunologiska minne som driver det autoimmuna angreppet på CNS som leder till klinisk MS; behandlingen ges endast vid ett tillfälle och de flesta patienter är därefter utan behandling; teoretiskt kan behandlingen vara botande om man lyckas eliminera alla autoreaktiva lymfocyter och återställa immunologisk tolerans för autoantigen (2).

### Klinisk effekt

Hittills har endast en randomiserad kontrollerad studie genomförts, den s.k. ASTIMS-studien (3), som fick avbrytas i förtid på grund av svårigheter att inkludera patienter. I studien jämfördes AHSCT med mitoxantron, som numera inte används vid MS p.g.a. ökad risk för leukemi och kardiotoxicitet. Inga säkra slutsatser kan dras från studien p.g.a. det begränsade antalet patienter som deltog. Data från flera stora fallserier finns dock beskrivna i litteraturen (4-7) med förhållandevis samstämmiga resultat, trots olika behandlingsprotokoll. Patienter med progressiv MS har till största delen fortsatt försämrats trots behandling (8), medan majoriteten av patienter med skovvis förlöpande MS blivit stabila under lång tid. I de största fallserierna har Kaplan-Meierestimatet för sjukdomsfrihet (d.v.s. inga tecken till klinisk eller radiologisk sjukdomsaktivitet) varit 68-78 % vid tidpunkter 3-5 år efter behandlingen (5-7). En majoritet av patienterna uppnår också förbättrad neurologisk funktion efter behandlingen (7).

### Biverkningar

Patienter som behandlas med AHSCT utsätts för akut toxicitet av de cellgifter som är en del av behandlingen samt risk för utveckling av sena biverkningar, fr.a. sekundär autoimmunitet och malignitet. Svåra reaktioner gentemot G-CSF är rapporterade och första dos bör ges under övervakning.



## MS-sällskapet rekommenderar

---

### Akut toxicitet

De flesta patienter som behandlas med AHST tappar håret på huvudet, ibland påverkas även ansiktsbehåringen. De flesta patienter kommer att behöva understödjande blodprodukter. Närmare hälften kommer att utveckla feber med positiva blododlingar, vilket kräver antibiotikabehandling.

### Nedsatt fertilitet

Behandlingen kan också nedsätta fertiliteten, men det är okänt i vilken omfattning. Med anledning av detta genomgår många patienter fertilitetsbevarande behandling inför proceduren.

### Sekundär autoimmunitet

Förekomsten av sekundär autoimmunitet har varierat i olika rapporter. Den vanligaste är tyreoidesjukdom som i Sverige förekom hos 8,3 % (5). Enstaka fall av andra autoimmuna sjukdomar har också förekommit (5, 7), vilket medför att man bör vara särskilt uppmärksam på att detta kan hända och frikostigt utreda vid misstanke.

### Sekundär malignitet

Risken för att utveckla sekundär malignitet efter behandling av MS med AHST är okänd, men sannolikt förhållandevis låg.

### Kontraindikationer och försiktighet

- Progressiv MS utan tecken till inflammatorisk sjukdomsaktivitet (relativ).
- Ålder > 55 år (relativ).
- Akuta och kroniska infektioner.
- Graviditet och amning.
- Andra sjukdomar som medför att man har svårt att klara en cytostatikabehandling.
- Överkänslighet mot kaninproteiner. Patienter med svår pälsdjursallergi kan vara överkänsliga mot en del av de läkemedel som används i behandlingen, vilket kan medföra att behandlingen ej kan genomföras. I tveksamma fall bör pricktest mot ATG utföras innan behandlingen startas.

### Graviditet och amning

AHST ska ej genomföras under pågående graviditet.

### Monitorering (se checklista)

#### Före behandling

Innan behandling inleds bör varje patient få träffa en transplantationsläkare för ytterligare information om proceduren, dess genomförande och potentiella biverkningar. Vid detta besök går transplantationsläkaren igenom potentiella kontraindikationer och lägger upp en plan för en pretransplantationsutredning.



## Efter behandling

Transplantationsläkaren har huvudansvaret för patienten fram till tre månader efter utskrivning efter AHSCT.

- I samband med utskrivning ska patienten föras med recept på profylax mot *P jiroveci* och herpesvirus (t ex T Bactrim 2 dagar/vecka och T Aciklovir 200 mg 1 x 2). Profylaxens längd är 6 månader.
- Patienterna bör som regel vara sjukskrivna 100 % fram t.o.m. återbesöket. Sjukskrivningen utfärdas av transplantationsläkaren.
- Patienten bör följas med provtagning avseende CMV och EBV varje vecka i tre månader.
- Patienten bör ses på ett avslutande återbesök tre månader efter utskrivningen, då man också går igenom revaccinationsbehovet.

Patienterna följs därefter med återbesök hos neurolog sex månader efter AHSCT och därefter årligen.

## Referenser

1. Fassas A, Anagnostopoulos A, Kazis A, Kpainas K, Sakellari I, Kimiskidis V, et al. Peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of progressive multiple sclerosis: first results of a pilot study. *Bone Marrow Transplant.* 1997;20(8):631-8.
2. Hintzen RQ. Stem cell transplantation in multiple sclerosis: multiple choices and multiple challenges. *Multiple Sclerosis.* 2002;8(2):155-60.
3. Mancardi GL, Sormani MP, Gualandi F, Saiz A, Carreras E, Merelli E, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: A phase II trial. *Neurology.* 2015.
4. Mancardi G, Sormani M, Di Gioia M, Vuolo L, Gualandi F, Amato M, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation with an intermediate intensity conditioning regimen in multiple sclerosis: the Italian multi-centre experience. *Multiple Sclerosis Journal.* 2012;18(6):835-42.
5. Burman J, Iacobaeus E, Svenningsson A, Lycke J, Gunnarsson M, Nilsson P, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: the Swedish experience. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85(10):1116-21.
6. Nash RA, Hutton GJ, Racke MK, Popat U, Devine SM, Griffith LM, et al. High-Dose Immunosuppressive Therapy and Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (HALT-MS): A 3-Year Interim Report. *JAMA Neurol.* 2014.
7. Burt RK, Balabanov R, Han X, Sharrack B, Morgan A, Quigley K, et al. Association of Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation With Neurological Disability in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *JAMA : the journal of the American Medical Association.* 2015;313(3):275-84.
8. Burt RK, Cohen BA, Russell E, Spero K, Joshi A, Oyama Y, 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):2373-8.



**SVENSKA MS-SÄLLSKAPET**  
THE SWEDISH MS-ASSOCIATION

## MS-sällskapet rekommenderar

---