



Ansvarig: Joachim Burman (2016-05-15, 2023-12-01)

Läkemedel: Autolog hematopoietisk stamcellstransplantation (AHSCT)

Datum för godkännande inom EU: ej godkänd

SMS förslag till indikation vid skovvis MS:

- sjukdomsdebut med mycket hög inflammatorisk aktivitet (hög skovfrekvens och/eller stort antal kontrastladdande lesioner) föreligger,
- tydlig aktiv inflammatorisk sjukdom där betydande funktionsnedsättning finns, gäller företrädesvis personer av lägre ålder (<45 år) och begränsad sjukdomsduration (<10 år) som saknar annan svår samsjuklighet.
- aktiv inflammatorisk sjukdom trots behandlingsförsök med minst ett annat sjukdomsmodifierande läkemedel.

Bakgrund

AHSCT ibland kallad högdos cytostatikabehandling med stamcellsstöd, har använts för MS sedan 1995 (1). Fram till och med 2020 har mer än 200 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 stora delar av immunsystemet för att åstadkomma en "omstart" av immunsystemet. Behandlingen ges endast vid ett tillfälle och de flesta patienter är därefter utan behandling. Teoretiskt kan behandlingen också vara botande (2, 3). Det finns nu flera exempel på patienter som varit helt fria från sjukdomsaktivitet mer än tio år efter behandlingen (4).

Klinisk effekt

Hittills har en randomiserad kontrollerad fas III studie genomförts, den s.k. MIST-studien (5). I studien ingick patienter med skovvis MS, som hade en funktionsnedsättning med EDSS ≥ 2 och sjukdomsgenombrott trots basbehandling i minst 6 månader. Deltagarna randomiserades till AHSCT eller annan godkänd behandling, den vanligaste behandlingen i jämförelsegruppen var natalizumab. Resultaten var entydiga och visade att behandling med AHSCT ledde till en reducering av risken att försämrats i EDSS med 93%. Omkring hälften av patienterna som fick

behandling med AHST förbättrades i EDSS. Resultaten är väl överensstämmande med uppföljningsdata från en genomgång av alla patienter med skovvis MS som behandlats i Sverige fram till och med 2020 (4). Patienter med progressiv MS har till största delen fortsatt försämrats trots behandling (6), medan majoriteten av patienter med skovvis förlöpande MS blivit stabila under lång tid. I MIST studien var Kaplan-Meierestimatet för sjukdomsfrihet (d.v.s. inga tecken till klinisk eller radiologisk sjukdomsaktivitet) 80% fem år efter behandlingen, jämförbart med de 73% som sågs i den svenska långtidsuppföljningen (4).

Biverkningar

Patienter som behandlas med AHST utsätts för akut toxicitet av de cellgifter som är en del av behandlingen samt risk för utveckling av sena biverkningar, framför allt hormonell påverkan, sekundär autoimmunitet och malignitet.

Akut toxicitet

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

Infektioner

Infektioner är vanligare efter AHST. Risken är störst direkt efter behandlingen och sjunker därefter gradvis. Alla patienter ska informeras om att det föreligger en ökad risk för infektioner och att de ska vara liberala med att söka vård vid misstanke om infektion.

Nedsatt fertilitet och prematurt klimakterium

Direkt efter AHST får kvinnor ofta oregelbundna menstruationer eller amenorré. Kvinnor som är över 40 år löper en betydande risk att utveckla prematurt klimakterium, men hos yngre kvinnor återkommer oftast regelbundna menstruationer efter månader-år. 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 var sju gånger vanligare efter behandling med AHST och förekom hos 11 % tre år efter behandling med AHST (7). Enstaka fall av andra autoimmuna sjukdomar har också förekommit (8, 9), vilket medför att man bör vara särskilt uppmärksam på att detta kan hända och frikostigt utreda vid sådan misstanke.

Sekundär malignitet

I en svensk genomgång av 139 patienter som behandlats med AHST och 2,486 matchade kontroller kunde man inte påvisa någon överrisk för cancer (7).

Kontraindikationer:

- akuta och kroniska infektioner,
- graviditet och amning,

- 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. Rådgör med hematolog i oklara fall.

Situationer där man oftast bör avstå från AHST:

- progressiv MS utan tecken till inflammatorisk sjukdomsaktivitet,
- ålder > 55 år,
- komorbiditet som medför att man har svårt att klara en cytostatikabehandling.

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 AHST.

- I samband med utskrivning ska patienten försees 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 AHST och därefter årligen.

Vaccinationer

Alla patienter som genomgått AHST ska erbjudas att genomgå ett vaccinationsprogram för att säkerställa att man har fullgod immunitet mot de vanligaste och viktigaste sjukdomarna som går att förebygga med vaccinationer. Patienterna remitteras till infektionsklinik som ombesörjer själva vaccinationerna. På de flesta sjukhus finns lokala riktlinjer för hur detta ska gå till. Rådgör med infektionsläkare på regionsjukhus i oklara fall.

Sekundär immunitet

Med tanke på att tyreoidesjukdom är så pass vanligt efter AHSCT bör man följa patienterna med tyreoideprover vid återbesöken (se checklista).

Referenser

1. Fassas A, Anagnostopoulos A, Kazis A, Kapinas 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. Tolf A, Fagius J, Carlson K, Akerfeldt T, Granberg T, Larsson EM, et al. Sustained remission in multiple sclerosis after hematopoietic stem cell transplantation. *Acta Neurol Scand.* 2019;140(5):320-7.
4. Silfverberg T, Zjukovskaja C, Ljungman P, Nahimi A, Ahlstrand E, Dreimane A, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in Sweden: an observational cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2023.
5. Burt RK, Balabanov R, Burman J, Sharrack B, Snowden JA, Oliveira MC, 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 : the journal of the American Medical Association.* 2019;321(2):165-74.
6. 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.
7. Alping P, Burman J, Lycke J, Frisell T, Piehl F. Safety of Alemtuzumab and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation Compared to Non-induction Therapies for Multiple Sclerosis. *Neurology.* 2021.
8. 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.
9. 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.