

IAT + AHSCT – postavení vysokodávkované imunoablativní léčby s autologní transplantací hematopoetických kmenových buněk u pacientů s roztroušenou sklerózou

doc. MUDr. Pavel Hradílek, Ph.D.

Katedra klinických neurověd LF OU a Neurologická klinika FN Ostrava

Vysokodávkovaná imunoablativní léčba s autologní transplantací hematopoetických kmenových buněk (IAT + AHSCT) je aktuálně neúčinnější metodou ovlivnění přirozeného průběhu roztroušené sklerózy. Prokázala superioritu účinku proti naprosté většině aktuálně používaných specifických léčiv. I přes neustálý vývoj nových léčiv s různými mechanismy účinku pořád zůstává určitá skupina pacientů s rychle se rozvíjejícím agresivním průběhem RS, který nereaguje na specifickou chorobu modifikující léčbu. Právě u těchto pacientů může být IAT + AHSCT indikována. Historie IAT + AHSCT čítá již téměř tři dekády a je charakterizována postupným vývojem jednotlivých léčebných protokolů. Aktuálně se nejvíce používá non-myeloablativní režim chemoterapie cyklofosfamidem a antithymocytárním globulinem (ATG). Léčba probíhá v režii hematologické kliniky, kde je pacientům nejprve podána mobilizační chemoterapie s cílem indukovat v kostní dřeni tvorbu progenitorových CD34+ buněk, z nichž je separován štěp, který je pak po chemoterapii cyklofosfamidem a ATG nemocné osobě transfundován za profylaxe antibiotiky, antivirotiky a antimykotiky. Mezi nejčastější komplikace patří infekce, které mohou být potenciálně i závažné. IAT + AHSCT se jeví být účinná zejména u nemocných, kteří v nedávné době (v řádu měsíců před léčbou) zaznamenali těžkou ataku nemoci nebo výraznou progresi neurologického deficitu.

Klíčová slova: chemoterapie, transplantace kmenových buněk, roztroušená skleróza, agresivní průběh nemoci.

IAT + AHSCT: role of high-dose immunoablative therapy with autologous haematopoietic stem cell transplantation in patients with multiple sclerosis

High-dose immunoablative therapy with autologous haematopoietic stem cell transplantation (IAT + AHSCT) is currently the most effective method of interfering with the natural course of multiple sclerosis. Its effect has been shown to be superior to the vast majority of the currently used specific medicinal products. Despite the continuous development of novel drugs with different mechanisms of action, there still remains a certain group of patients with a rapidly developing aggressive course of MS that does not respond to specific disease-modifying therapy. It is in these patients that IAT + AHSCT may be indicated. IAT + AHSCT has a history of nearly three decades and is characterized by a gradual development of individual treatment protocols. At present, a non-myeloablative chemotherapy regimen with cyclophosphamide and antithymocyte globulin (ATG) is most widely used. The treatment is delivered in a haemato-oncology centre where patients first receive mobilization chemotherapy in order to induce the production of CD34+ progenitor cells in the bone marrow, from which a graft is taken that, following chemotherapy with cyclophosphamide and ATG,

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2025;26(3):197-201

<https://doi.org/10.36290/neu.2025.010>

Článek přijat redakcí: 6. 12. 2024

Článek přijat k publikaci: 3. 2. 2025

doc. MUDr. Pavel Hradílek, Ph.D.

pavel.hradilek@seznam.cz

is transfused into the patient under prophylaxis with antibiotics, antivirals, and antifungals. The most common complications include infections that can even be potentially serious. IAT + AHSCT appears to be effective particularly in those who have experienced a recent (within months preceding the treatment) severe disease attack or significant progression of neurological deficit.

Key words: chemotherapy, stem cell transplantation, multiple sclerosis, aggressive disease course.

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je závažné chronické autoimunitní a neurodegenerativní onemocnění CNS postihující převážně mladé osoby. Je u nich nejčastější příčinou netraumatické invalidity. V 90. letech 20. století neurologové poprvé získali možnost podat osobám s RS léčbu specifickou pro tuto nemoc (interferon beta). Do té doby byla léčba založena především na kortikoidech a nespecifické imunosupresi. Od zavedení interferonu beta do léčby RS uplynulo již téměř 30 let a za tu dobu došlo k významnému pokroku v porozumění patofyziologickým procesům uplatňujících se při rozvoji RS a díky tomu také k vývoji celé řady léků, které specificky modifikují průběh nemoci (tzv. DMT = „disease modifying treatment“). Díky těmto lékům se prognóza RS výrazně změnila k lepšímu. Tato léčba je logisticky velmi náročná na monitoring její efektivity, nežádoucích účinků, komorbidit a dalších parametrů. I přes stále se zvyšující množství různých molekul použitelných v léčbě RS a jejich rostoucí efektivitu v potlačení aktivity a progresu RS se stále ještě vyskytuje určitá skupina pacientů, kteří na DMT nereagují uspokojivě a dochází u nich k těžkým atakám a rychlé progresi neurologického deficitu. Navíc bohužel dosud neexistuje spolehlivý marker, který by tyto „nonrespondéry“ na DMT dokázal identifikovat ještě před zahájením léčby. Právě u těchto nemocných lze zvážit jako možnost léčby vysokodávkovanou imunoablativní terapii (IAT) s autologní transplantací hematopoetických kmenových buněk (AHSCT).

Historie

Snaha o léčbu pacientů s vysoce aktivním průběhem RS IAT s AHSCT není nová. Již krátce po zavedení DMT do léčby RS se objevují první práce referující tuto možnost, která byla do té doby používána spíše u nemocných s hematologickými malignitami (Fassas et al., 1997). Také v České republice někteří pacienti s RS podstoupili IAT + AHSCT (Kozák et al., 2000). Zpočátku šlo zejména o pacienty se

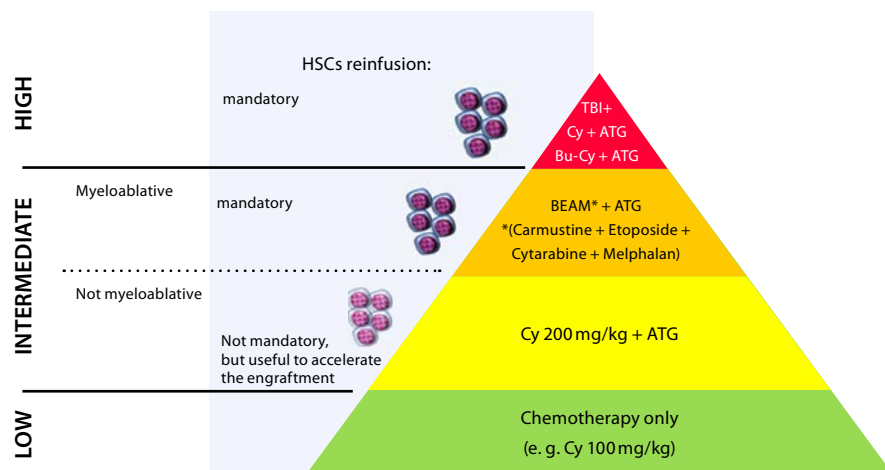
sekundárně progresivním průběhem RS, kteří již dosáhli podstatného neurologického deficitu, a jejichž funkční kapacita pro případné zlepšení stavu byla malá. Šlo spíše o možnost zastavení maligního průběhu nemoci. Některé další práce naznačily možnost příznivého efektu IAT + AHSCT, ale také poukázaly na riziko toxicity použitých léčiv (Fassas et al., 1997; Carreras et al., 2003). U většiny pacientů v té době probíhala vysokodávkovaná imunoablace v režimech BEAM (karmustin, etoposid, cytarabin a melfalan), případně BCNU (karmustin), tedy myeloablativních. V dalších letech se právě z důvodu rizika toxicity léčby AHSCT s autologní transplantací hematopoetických kmenových buněk prováděla spíše sporadicky. K určité renesanci této metody došlo v posledních letech, kdy je používán převážně lymfoablativní (nonmyeloablativní) protokol s cyklofosfamidem a antithymocytárním globulinem, což snížilo riziko zejména závažných infekčních komplikací (Obr. 1).

Účinnost IAT + AHSCT u sclerosis multiplex

Účinnost IAT + AHSCT je u pacientů s RS všeobecně považována za vyšší ve srovnání s účinností současně používaných DMT. Byla testována zejména u pacientů s relabující remitující formou RS. Pacienti léčení DMT

s vysokou efektivitou (HET) mají v klinických studiích asi 50% pravděpodobnost dosažení konceptu NEDA-3 („no evidence of disease activity“, tedy nepřítomnost klinických atak, nepřítomnost zhoršení neurologického nálezu v EDSS škále a nepřítomnost nových nebo nově zvětšených lézí na MRI mozku a/nebo míchy) ve 2 letech léčby (Hauser et al., 2017; Gartner et al., 2022; Prosperini et al., 2018; Jaklin et al., 2021; Guerra et al., 2021). Signoriello et al. (2024) udávají dosažení 3leté NEDA-3 u pacientů léčených ocrelizumabem nebo natalizumabem až v 66 %, resp. 68 %. V této práci se jednalo o pacienty, u nichž byla zahájena HET již během prvního roku od diagnózy RS. Dle metaanalýzy 15 studií (764 pacientů) dosáhlo NEDA-3 ve 2 letech až 83 % pacientů léčených IAT + AHSCT (Sormani et al., 2017). Existují i srovnávací studie hodnotící efektivitu IAT + AHSCT oproti konvenčně užívaným DMT. Účinnost IAT + AHSCT se jeví být vyšší ve srovnání s alemtuzumabem (Häußler et al., 2021). Vyšší je také ve srovnání s fingolimodem, částečně natalizumabem, ale nebyl prokázán rozdíl v účinnosti oproti ocrelizumabu (Kalincik et al., 2023). V našem souboru pacientů s primárně progresivní formou RS, kteří podstoupili IAT + AHSCT ve FN Ostrava, máme zatím 5letá data u 5 pacientů, z nichž pouze u 1 došlo po léčbě k další progresi nemoci, v 1

Obr. 1. EBMT klasifikace režimů transplantace hematopoetických buněk podle intenzity imunoablace (podle Mariottini et al. Bioengineering. 2023;10:176)



případě došlo k významnému zlepšení klinického stavu a ve 3 případech byla pozastavena rychlá progresie nemoci a neurologický deficit těchto nemocných vyjádřený EDSS škálou je i po 5 letech po léčbě stále stejný.

Indikace a mechanismus účinku

Indikace k IAT + AHSCT mohou být relativně široké, nejsou však přesně definovány. Touto metodou mohou být léčeni pacienti se všemi fenotypickými formami RS. Léčbu zpravidla indikujeme u osob, které v nedávné době prodělaly těžkou ataku (i navzdory léčbě klasickými DMT) nebo u nich v poslední době dochází k výrazné progresi neurologického deficitu. Klinický doporučený postup pro diagnostiku a léčbu roztroušené sklerózy a neuromyelitis optica a onemocnění jejího širšího spektra v České republice, jehož zatím nejčerstvější vydání je z prosince roku 2023, k této indikaci uvádí následující: „Při selhání konvenční terapie nebo nepříznivé prognóze (vysoce maligní průběh, negativní prognostické markery, rodinná anamnéza RS) je možná imunoablace s podporou autologních krvetvorných kmenových buněk (AHSCT)“. V každém případě je třeba (a to i z praktických zkušeností od nemocných, kteří již tuto léčbu prodělali) klást důraz na zhoršení průběhu RS právě v posledních několika málo měsících před imunoablativní léčbou. V takovém případě totiž lze předpokládat dosud probíhající výraznou zánětlivou aktivitu v CNS, a to je právě ta složka patofyziologie RS, kterou je možno vysokodávkovanou imunoablací ovlivnit. Podle zahraniční literatury (Sharrack et al., 2019) jsou k IAT + AHSCT indikováni pacienti s vysoce aktivní relabující remitující formou RS, kteří selhali na DMT, pacienti s progresivní RS s aktivní zánětlivou komponentou a pacienti s agresivní (maligní) RS, kteří nebyli léčeni plnými cykly DMT. Jedna z recentních prací (Muraro et al., 2025) posuzuje vhodnost indikace k IAT + AHSCT u pacientů s RS podle neurologických (věku, délky trvání nemoci, míry fokálního zánětu, tíže neurologického deficitu vyjádřené EDSS škálou, přítomnosti kognitivního postižení a klinické formy RS) a také hematologických parametrů (Obr. 2). U pacientů se setrvalým těžkým neurologickým deficitem, který se posledních několik let prakticky nemění, léčba není indikována,

nelze u nich očekávat vlivem této terapie zlepšení neurologického deficitu, naopak by byli zbytečně ohroženi případnými nežádoucími účinky léčby. Je třeba si uvědomit, že léčebným účinkem je vysokodávkovaná chemoterapie cyklofosfamidem, který patří mezi alkylační cytostatika. Ve vysokých dávkách vede k výrazné redukci cirkulujících T i B lymfocytů. Dále také snižuje sekreci prozánětlivých cytokinů (např. Th1, interferon gama, interleukin 12) a zvyšuje sekreci protizánětlivých cytokinů (např. Th2, interleukiny 4 a 10). Samotná AHSCT se provádí ke zkrácení období hluboké imunosuprese, a tedy ke snížení rizika nežádoucích účinků a komplikací.

Průběh léčby

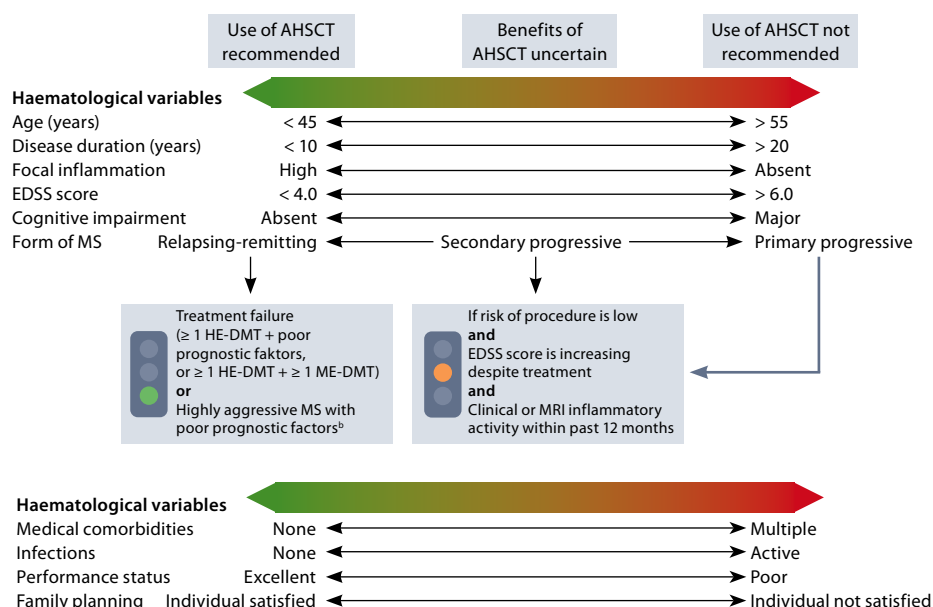
Velmi důležitá je co nejlepší příprava pacienta před samotnou procedurou, která má snížit rizika možných komplikací a nežádoucích účinků (viz dále). Pacient musí být detailně obeznámen s jednotlivými kroky, aby se mohl informovaně rozhodnout, zda léčbu podstoupí, a to i s případnými riziky. Nejprve je třeba provést několik vyšetření k vyloučení zánětlivých fokusů (urologické vyšetření, gynekologické, ORL, stomatologické, případně ECHO srdce a další dle aktuálního stavu nemocného). Vzhledem k tomu, že IAT + AHSCT zpravidla vede ke sterilitě, je nemocné osobě také nabídnuta kryoprezervace spermií nebo oocytů. U takto připraveného pacienta s absencí aktuálního infekčního

onemocnění se nejprve provede tzv. mobilizační chemoterapie, která spočívá v podání vysokých dávek cyklofosfamidu a růstového faktoru (G-CSF – „granulocytes colony stimulating factor“). Po několika týdnech je pomocí leukaferézy separován štěp obsahující CD34+ buňky, který je následně zmrazen pro použití jako AHSCT graft. Poté je pacient opět léčen vysokodávkovanou chemoterapií cyklofosfamidem, tentokrát s antithymocytárním globulinem (ATG), a následně je transfundován autologní štěp obsahující CD34+ buňky, který urychlí zotavení krvetvorby. Během této procedury je podávána antibiotická, antivirová a antimykotická profylaxe. Se známkami obnovující se krvetvorby je pak pacient propuštěn do domácího ošetření a dochází na pravidelné hematologické kontroly s odběry a také je následně sledován neurologicky. Je s výhodou s několikaměsíčním odstupem po proceduře naplánovat lázeňskou či jinou ústavní rehabilitaci ke zlepšení celkové kondice nemocného.

Nežádoucí účinky a komplikace

Infekce, imunosuprese – infekční komplikace se vyskytují relativně často, vzhledem k podávané profylaxi antibiotiky, antivirovými a antimykotiky bývá jejich průběh většinou mírný až středně těžký. Obvyklé bývají zejména infekce dýchacích a močových cest. Objevit se může chřipka, reaktivace CMV (cytomegalovirus) a EBV (virus Epstein-Barr). Zvláštní po-

Obr. 2. Neurologické a hematologické parametry posouzení vhodnosti indikace pacientů s RS k IAT + AHSCT (podle Muraro et al. Nat Rev Neurol. 2025; doi: 10.1038/s41582-024-01050-x)



zornost pak vyžaduje hemoragická cystitida. V rámci její prevence se podává uromitexan, určitě je vhodné před IAT + AHSCT provést urologické vyšetření k posouzení stavu močových cest, které bývají často postiženy již v rámci základního onemocnění, a následně pak opakované urologické kontroly.

Pancytopenie – je očekávaným účinkem po podání vysokých dávek cyklofosfamidu. Jejimi klinickými projevy je zvýšené riziko infekcí, o němž je pojednáno výše, a také přechodná celková slabost a únava, než dojde k normalizaci krevního obrazu.

Trávicí trakt – bývá často postižen mukozitidou. Obvyklá bývá nevolnost, zvracení, průjemy, nechutenství, podávána jsou antiemetika, analgetika, v indikovaných případech parenterální výživa, je třeba důkladně ošetřovat dutinu ústní. U některých pacientů se může rozvinout hepatopatie, případně venookluzivní choroba projevující se otoky, zvýšením bilirubinu, bolestivými zvětšenými játry. Terapeuticky jsou používána diuretika, omezení příjmu tekutin a podpůrná léčba.

Hluboká žilní trombóza – její riziko je u osob podstupujících IAT + AHSCT zvýšeno, rizikem vzniku je imobilizace a paréza končetin, terapeuticky a preventivně je kladen důraz zejména na časnou mobilizaci a antikoagulační léčbu (Ismail et al., 2019).

Sekundární malignity – zpravidla se projevují s delším časovým odstupem v řádu let. Můžeme se setkat se sekundárně navozenou akutní leukemií, myelodysplastickým syndromem nebo karcinomem močových cest.

Amenorea, sterilita – chemoterapie je toxická vůči ovariální a testikulární tkáni. Vede k vysoké míře infertility. Tento efekt je trvalý, je nutno na něj osoby podstupující IAT + AHSCT dopředu upozornit a nabídnout možnost zmrazení oocytů nebo spermií pro budoucí použití.

Sekundární autoimunita – vyskytuje se u 6–17 % případů. Idiopatická trombocytopenická purpura (ITP) je častější u pacientů, kteří byli dříve léčeni alemtuzumabem, vzniká většinou do 3 let od IAT + AHSCT. Léčba spočívá v podání intravenózních imunoglobulinů (IVIg) nebo kortikoidů (Sharrack et al., 2020; Ismail et al., 2019; Burt et al., 2022; Mariottini et al., 2023). Autoimunitní onemocnění štítné žlázy (hypo i hyperthyreóza) se může vyskytnout i několik let po IAT + AHSCT (Sharrack et

al., 2020; Ismail et al., 2019; Burt et al., 2022; Mariottini et al., 2023).

Kardiologické nežádoucí účinky – mohou se projevit časně i opožděně. Zahrnují fibrilaci síní, komorové dysrytmie, infarkt myokardu i srdeční selhání, a to i s možným fatálním koncem (Gent et al., 2024).

Syndrom uvolnění cytokinů – může se projevit zvýšenou tělesnou teplotou a vegetativní instabilitou, ale také těžkou encefalopatií klinicky velmi podobnou akutní encefalitidě s velmi těžkým průběhem.

Přechodná alopecie – objeví se již po mobilizační chemoterapii, dosahuje různého stupně, bývá přechodná.

Kazuistiky

Kazuistika 1

V době prvních klinických potíží bylo pacientce 16 let. Postupně během 5 měsíců vyvinula těžkou centrální kvadraparézu s inkontinencí moči a levostrannou retrobulbární neuritidu, EDSS skóre po 5 měsících maligního průběhu nemoci bylo 7.0. Na MRI mozku a míchy byly nalezeny demyelinizační změny typické pro RS supra i infratentoriálně i v míše. V mozkomíšním mozku byla lymfocytární pleiocytóza 38/3, nalezeno 15 nekorespondujících oligoklonálních IgG páسů a také prokázána intratékální syntéza oligoklonálních volných lehkých řetězců kappa i lambda. Navzdory intenzivní léčbě kortikoidy a plazmaferézami zůstává neurologický nález nezměněn a pacientka je schopna jen několika kroků po domácnosti. Byla indikována k časnému provedení IAT + AHSCT, léčba proběhla bez komplikací. Již po mobilizační chemoterapii dochází k podstatnému zlepšení stavu, kdy je pacientka schopna ujít bez pomoci a bez zastavení 300 metrů (EDSS 4.5). I v dalším průběhu dochází ke zlepšení stavu. Aktuálně (5 let po IAT + AHSCT) je schopna pomalu ujít až 1 km a je schopna vyjít do 4. patra (současné EDSS je 4.0). Za celých 5 let od IAT + AHSCT se RS neprojevovala žádnou klinickou ani MRI aktivitou.

Kazuistika 2

V době prvních klinických potíží bylo pacientce 48 let. Již od počátku jde o vysoce aktivní onemocnění, které se projevilo 3 ata-

kami RS během necelých 2 let. Do RS centra se pacientka dostala až při třetí atace a až tato byla tedy adekvátně léčena intravenózním methylprednisolonem. MRI mozku a krční míchy prokazuje ložiska demyelinizace periventrikulárně, paraventrikulárně, v kalózním tělese a také v krční míše, zároveň po aplikaci Gd se sytí několik lézí. Nález splňuje radiologická kritéria pro RS, včetně průkazu diseminace demyelinizačního procesu v prostoru i čase. Mozkomíšní mok vykazuje typ II intratékální syntézy oligoklonálního IgG – 23 páسů v likvoru, bez přítomnosti páسů v séru. Rovněž je patrna vysoká aktivita dalších parametrů – je prokázána pozitivita MRZ reakce, výrazná intratékální syntéza oligoklonálních volných lehkých řetězců kappa a lambda a také vysoké hodnoty chemokinu CXCL13 a neurofilament v likvoru. Vzhledem k velmi vysoké aktivitě nemoci je pacientka indikována k léčbě alemtuzumabem jako prvním DMT. Již po prvním cyklu 5 infuzí alemtuzumabu dochází po 4 měsících k další atace, a to i s reziduálním neurologickým nálezem i přes odpovídající léčbu intravenózním methylprednisolonem. Druhý léčebný cyklus (3 infuze) alemtuzumabu je podán v řádném termínu, nicméně tentokrát již za 2 měsíce dochází opět k těžké atace s centrální kvadraparézou a mozečkovou symptomatologií. Dochází tedy k selhání alemtuzumabu a pacientka je indikována k IAT + AHSCT. Léčba probíhá bez komplikací, pacientka se neurologicky lehce zlepšuje a stabilizuje. Nicméně opět po několika měsících dochází k další významné atace nemoci a u pacientky je nasazena další DMT, a to ocrelizumab. Na něm je zatím (cca 18 měsíců) stabilní.

Diskuze

Jakkoli je IAT + AHSCT v současné době patrně nejúčinnější možností ovlivnění nepříznivého průběhu RS a v rukou zkušených hematoneurologů i metodou s velmi dobrým bezpečnostním profilem, je třeba k její indikaci přistupovat s rozvahou. Je třeba si uvědomit některá fakta, která indikaci IAT + AHSCT u nemocných s RS významně odlišují od indikací hematoneurologických. Především u nemocných s RS nejde o rozvahu, zda daná osoba v krátkém časovém horizontu přežije nebo zemře, ale jde o dlouhodobé ovlivnění nepříznivého průběhu

nemoci a zejména kvality života včetně potřeby sociální péče. V tomto kontextu je třeba také nahlížet na skutečnost, že i když je výskyt závažných komplikací spojených s IAT + AHSCT relativně nízký, není nulový. Jde o určitý „reset“ imunitního systému a v časném období po chemoterapii jsou imunitní funkce nemocné osoby těžce alterovány, což ji činí vysoce vulnerabilní zejména vůči infekčním komplikacím. Toto riziko může být ještě zvýrazněno množstvím a variabilitou DMT, které byly použity v předchozí léčbě. Menší počet předchozích DMT je také jedním z prediktorů lepšího výsledku IAT + AHSCT. Mezi další patří nižší věk, menší tíže neurologického deficitu, relaps remitentní průběh nemoci, kratší doba imunoterapie, přítomnost Gd+ lézí na MRI v době indikace a také kratší doba trvání nemoci (Sharrack et al., 2019; Saccardi et al., 2006; Burman et al., 2014; Murano et al., 2014). Nejlepší

efekt IAT + AHSCT lze očekávat právě u osob s krátkým průběhem nemoci, s vysokou aktivitou projevující se těžkými relapsy a/nebo rychle progredujícím neurologickým deficitem během posledních několika měsíců. Praktická absence jasných indikačních kritérií IAT + AHSCT u osob s RS v neurologické obci a také dlouhodobých robustních dat o účinnosti a bezpečnosti v jednotlivých patientských populacích by neměla vést k oddálení indikace v situaci, kdy může mít osoba s RS jasný profit z této léčby. Současné relativně široké portfolio DMT na RS však může paradoxně vést k opožděné indikaci IAT + AHSCT ve snaze ještě „vyzkoušet efekt DMT s jiným mechanismem účinku“. Velkou výhodou IAT + AHSCT je zajištění prakticky 100% adherence k léčbě, což nelze říci zejména o léčbě DMT, kterou si nemocní aplikují sami v domácím prostředí. Jde o jednorázovou proceduru, kte-

rá v následném období zpravidla nevyžaduje pokračování další specifické léčby pro RS. Při indikaci je nezbytné respektovat osobnost nemocné osoby s RS a její preference týkající se léčby. Je s výhodou IAT + AHSCT nabízet jako jednu z léčebných možností již relativně časně v průběhu nemoci tak, aby byla zavzata do úvahy o léčebných preferencích nemocných s RS a nedocházelo k prodlevě indikace a tedy i snížení očekávaného efektu a poměru risk:benefit v případě pozdní indikace. IAT + AHSCT nemusí být „ultimem refugiem“ jakékoli terapie na RS. Existují i pacienti, kteří relabují i po této terapii, a jsou-li u nich splněna indikační a úhradová kritéria, je možno i u nich pokračovat v některém z HET DMT. Obecně lze říci, že IAT + AHSCT si postupně nachází své místo v léčbě vysoce aktivní a/nebo rychle progredující RS a je jen na nás, neurologích, jaké místo si nakonec vydobude.

LITERATURA

- Burman J, Iacobaeus E, Svenningsson A, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: the Swedish experience. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Oct;85(10):1116-21. doi: 10.1136/jnnp-2013-307207. Epub 2014 Feb 19. PMID: 24554104.
- Burt RK, Han X, Quigley K, et al. Real-world application of autologous hematopoietic stem cell transplantation in 507 patients with multiple sclerosis. *J Neurol*. 2022 May;269(5):2513-2526. doi: 10.1007/s00415-021-10820-2. Epub 2021 Oct 11. PMID: 34633525; PMCID: PMC8503710.
- Carreras E, Saiz A, Marín P, et al. CD34+ selected autologous peripheral blood stem cell transplantation for multiple sclerosis: report of toxicity and treatment results at one year of follow-up in 15 patients. *Haematologica*. 2003 Mar;88(3):306-14. PMID: 12651270.
- Fassas A, Anagnostopoulos A, Kazis A, et al. Peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of progressive multiple sclerosis: first results of a pilot study. *Bone Marrow Transplant*. 1997 Oct;20(8):631-8. doi: 10.1038/sj.bmt.1700944. PMID: 9383225.
- Fassas A, Passweg JR, Anagnostopoulos A, et al. Autoimmune Disease Working Party of the EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation). Hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. A retrospective multicenter study. *J Neurol*. 2002 Aug;249(8):1088-97. doi: 10.1007/s00415-002-0800-7. Erratum in: *J Neurol*. 2002 Nov;249(11):1619. Samign, J [corrected to Samijn, JJ]. *Erratum in: J Neurol*. 2002 Oct;249(10):1482. PMID: 12195460.
- Gärtner J, Hauser SL, Bar-Or A, et al. Efficacy and safety of ofatumumab in recently diagnosed, treatment-naïve patients with multiple sclerosis: Results from ASCLEPIOS I and II. *Mult Scler*. 2022;28(10):1562-1575.
- Gent DG, Saif M, Dobson R, Wright DJ. Cardiovascular Disease After Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Adults: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol*. 2024 Aug 20;6(4):475-495. doi: 10.1016/j.jacc.2024.06.004. PMID: 39239331; PMCID: PMC11372032.
- Guerra T, Caputo F, Orlando B, et al. Long-term comparative analysis of no evidence of disease activity (NEDA-3) status between multiple sclerosis patients treated with natalizumab and fingolimod for up to 4 years. *Neurol Sci*. 2021 Nov;42(11):4647-4655. doi: 10.1007/s10072-021-05127-z. Epub 2021 Mar 6. PMID: 33677753; PMCID: PMC8519830.
- Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376(3):221-234.
- Häußler V, Ufer F, Pöttgen J, et al. aHSCT is superior to alemtuzumab in maintaining NEDA and improving cognition in multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol*. 2021 Jun;8(6):1269-1278. doi: 10.1002/acn3.51366. Epub 2021 May 5. PMID: 33949790; PMCID: PMC8164852.
- Ismail A, Sharrack B, Saccardi R, et al. Autologous haematopoietic stem cell therapy for multiple sclerosis: a review for supportive care clinicians on behalf of the Autoimmune Diseases Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2019 Dec;13(4):394-401. doi: 10.1097/SPC.0000000000000466. PMID: 31599815; PMCID: PMC6867671.
- Jaklin AK, Benjaminsen E, Alstadhaug KB. Effectiveness of Natalizumab in Achieving No Evidence of Disease Activity (NEDA-3)-Data From a Local Norwegian Cohort. *Front Neurol*. 2021 Oct 20;12:765837. doi: 10.3389/fneur.2021.765837. PMID: 34744991; PMCID: PMC8563783.
- 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(7):702-713. doi:10.1001/jamaneurol.2023.1184.
- Kozák T, Havrdová E, Pit'ha J, et al. High-dose immunosuppressive therapy with PBPC support in the treatment of poor risk multiple sclerosis. *Bone Marrow Transplant*. 2000 Mar;25(5):525-31. doi: 10.1038/sj.bmt.1702180. PMID: 10713630.
- Mariottini A, De Matteis E, Cencioni MT, Muraro PA. Haematopoietic Stem Cell Transplantation for the Treatment of Multiple Sclerosis: Recent Advances. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2023 Sep;23(9):507-520. doi: 10.1007/s11910-023-01290-2. Epub 2023 Aug 17. PMID: 37589918; PMCID: PMC10468923.
- Muraro PA, Mariottini A, Greco R, et al. Attendees of the ECTRIMS Focused Workshop on HSCT. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder - recommendations from ECTRIMS and the EBMT. *Nat Rev Neurol*. 2025 Jan 15. doi: 10.1038/s41582-024-01050-x. Epub ahead of print. PMID: 39814869.
- Muraro PA, Pasquini M, Atkins HL, et al. Multiple Sclerosis–Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation (MS-AHSCT) Long-term Outcomes Study Group. Long-term Outcomes After Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2017 Apr 1;74(4):459-469. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.5867. PMID: 28241268; PMCID: PMC5744858.
- Prosperini L, Annovazzi P, Boffa L, et al. Italian Alemtuzumab Study Group. No evidence of disease activity (NEDA-3) and disability improvement after alemtuzumab treatment for multiple sclerosis: a 36-month real-world study. *J Neurol*. 2018 Dec;265(12):2851-2860. doi: 10.1007/s00415-018-9070-x. Epub 2018 Sep 26. PMID: 30259178.
- Saccardi R, Kozak T, Bocelli-Tyndall C, et al. Autoimmune Diseases Working Party of EBMT. Autologous stem cell transplantation for progressive multiple sclerosis: update of the European Group for Blood and Marrow Transplantation autoimmune diseases working party database. *Mult Scler*. 2006 Dec;12(6):814-23. doi: 10.1177/1352458506071301. PMID: 17263012.
- Sharrack B, Saccardi R, Alexander T, et al. European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and the Joint Accreditation Committee of the International Society for Cellular Therapy (ISCT) and EBMT (JACIE). Autologous haematopoietic stem cell transplantation and other cellular therapy in multiple sclerosis and immune-mediated neurological diseases: updated guidelines and recommendations from the EBMT Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and the Joint Accreditation Committee of EBMT and ISCT (JACIE). *Bone Marrow Transplant*. 2020 Feb;55(2):283-306. doi: 10.1038/s41409-019-0684-0. Epub 2019 Sep 26. PMID: 31558790; PMCID: PMC6995781.
- Signoriello E, Signori A, Lus G, et al. ON focus study group. NEDA-3 achievement in early highly active relapsing remitting multiple sclerosis patients treated with Ocrelizumab or Natalizumab. *Mult Scler Relat Disord*. 2024 Jul;87:105594. doi: 10.1016/j.msard.2024.105594. Epub 2024 Apr 6. PMID: 38718748.
- Sormani MP, Muraro PA, Schiavetti I, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: A meta-analysis. *Neurology*. 2017; 88(22):2115-2122.