

# De ASTIS-studie: autologe stamceltransplantatie versus intraveneus ‘pulse’ cyclofosfamide bij diffuse cutane systemische sclerose; een gerandomiseerde klinische studie

The ASTIS study: autologous stem cell transplantation versus intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis; a randomized clinical trial

dr. J.K. de Vries-Bouwstra<sup>1</sup>, F.C.C. van Rhijn-Brouwer<sup>2</sup>, drs. J.K. Sont<sup>3</sup>, dr. E.W.A. Marijt<sup>4</sup>, dr. M.C. Vonk<sup>5</sup>, dr. W.J.F.M. van der Velden<sup>6</sup>, dr. A.E. Voskuyl<sup>7</sup>, dr. A.A. van de Loosdrecht<sup>8</sup>, dr. F.H. van den Hoogen<sup>9</sup>, dr. W.E. Fibbe<sup>9</sup> en dr. J.M. van Laar<sup>10</sup>

## Samenvatting

Fase 1- en 2-studies hebben klinisch effect getoond van autologe stamceltransplantatie bij patiënten met ernstige, diffuse cutane systemische sclerose. De in dit artikel beschreven ASTIS-studie (Autologous Stem Cell Transplantation International Scleroderma) is een fase 3-studie waarin behandeling met autologe stamceltransplantatie (ASCT) werd vergeleken met maandelijks cyclofosfamide intraveneus gedurende 1 jaar (cyclofosfamide). Het primaire eindpunt was ziektevrije overleving, gedefinieerd als tijd in dagen van randomisatie tot overlijden of tot het optreden van ernstig orgaanfalen. Aan deze internationale, multicentrum,

gerandomiseerde studie namen in totaal 156 patiënten met ernstige, diffuse cutane systemische sclerose deel (n=79: ASCT; n=77: cyclofosfamide). Na mediaan 5,8 jaar was de ziektevrije overleving 72% (n=57) in de ASCT-groep en 60% (n=46) in de cyclofosfamidegroep. Gedurende het eerste jaar van behandeling was de ziektevrije overleving lager in de ASCT-groep (84%; n=66) dan in de cyclofosfamidegroep (90%; n=69) als gevolg van hogere behandelingsgerelateerde mortaliteit in de ASCT-groep (ASCT: 10%, n=8; cyclofosfamide: 0%, n=0). Vanaf het tweede jaar was de kans op ziektevrije overleving significant hoger in de ASCT-groep

<sup>1</sup>reumatoloog, afdeling Reumatologie, Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC), <sup>2</sup>arts-onderzoeker, afdeling Nefrologie & Hypertensie, Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU), <sup>3</sup>associate professor, afdeling Medische Besliskunde, LUMC, <sup>4</sup>internist-hematoloog, afdeling Hematologie, LUMC, <sup>5</sup>reumatoloog, afdeling Reumatologie, Radboud Universitair Medisch Centrum (Radboudumc), <sup>6</sup>internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Radboudumc, <sup>7</sup>reumatoloog, Amsterdam Rheumatology and Immunology Center, locatie VU medisch centrum (VUmc), <sup>8</sup>internist-hematoloog, afdeling Hematologie, VUmc, <sup>9</sup>internist-hematoloog, afdeling Immunohematologie en Bloedbank, LUMC, <sup>10</sup>reumatoloog, afdeling Reumatologie en Klinische Immunologie, UMCU. Correspondentie graag richten aan mw. J.K. de Vries-Bouwstra, reumatoloog, afdeling Reumatologie, postzone C1-R, Leids Universitair Medisch Centrum, Postbus 9600, 2300 RC Leiden, tel.: 071 526 35 98, e-mailadres: j.k.de\_vries-bouwstra@lumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: de ASTIS-studie werd financieel ondersteund door de ‘European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation’ (EBMT) en de ‘European League against Rheumatism’ (EULAR). De deelnemende centra in Frankrijk ontvingen ondersteuning voor het uitvoeren van studiegerelateerde procedures van het Franse Ministerie. Het coördinerende studieadministratiebureau werd financieel ondersteund door het ‘National Institute for Health Research (NIHR)’ en ‘NIHR Newcastle Biomedical Research Centre’. Imtix-Sangstat en Amgen Europe droegen bij met een ongelimiteerde grant, Miltenyi-Biotec heeft CD34-selectiekolommen met korting verstrekt. Geen van de commerciële financiële sponsors had een bijdrage aan de opzet van het studieprotocol, de uitvoer van de studie, het verzamelen van de gegevens, het schrijven van het manuscript en de beslissing om de studieresultaten te publiceren.

**Trefwoorden:** autologe stamceltransplantatie, klinische studie, systemische sclerose

**Keywords:** autologous stem cell transplantation, clinical studies, systemic sclerosis

(hazardratio voor ziektevrije overleving 0,35 [95%-betrouwbaarheidsinterval 0,16-0,74]). Concluderend toont deze studie dat ASCT bij patiënten met diffuse cutane systemische sclerose geassocieerd is met een behandelingsgerelateerde mortaliteit van 10% in het eerste jaar, maar dat deze behandeling op lange termijn de ziektevrije overleving verbetert.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2016;13:219-32)

### Summary

High-dose immunosuppressive therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) have shown efficacy in systemic sclerosis in phase 1 and small phase 2 trials. Here we summarize data from the ASTIS-trial (Autologous Stem Cell Transplantation International Scleroderma): a randomized controlled phase III trial that compared treatment with HSCT with 12 monthly intravenous pulses of cyclophosphamide in early, diffuse cutaneous systemic sclerosis. Primary

endpoint was event-free survival defined as time from randomization until the occurrence of death or persistent major organ failure. A total of 156 patients were randomly assigned to receive HSCT (n=79) or cyclophosphamide (n=77). During a median follow-up of 5.8 years, event-free survival was 72% (n=57) with HSCT and 60% (n=46) in the cyclophosphamide group. During the first year, event-free survival was lower in the HSCT group (84%; n=66) than in the cyclophosphamide group (90%, n=69) due to more treatment related deaths in the HSCT group (HSCT: 10%, n=8; cyclophosphamide: 0%, n=0). Time-varying hazard ratios (HR) showed that from 2 year follow-up onwards event-free survival was significantly higher in the HSCT group (HR at 2 years and 0.35 (95% CI, 0.16-0.74). In conclusion, this study shows that HSCT in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis is associated with a treatment related mortality of 10% during the first year after treatment, but with prolonged event-free survival at long-term.

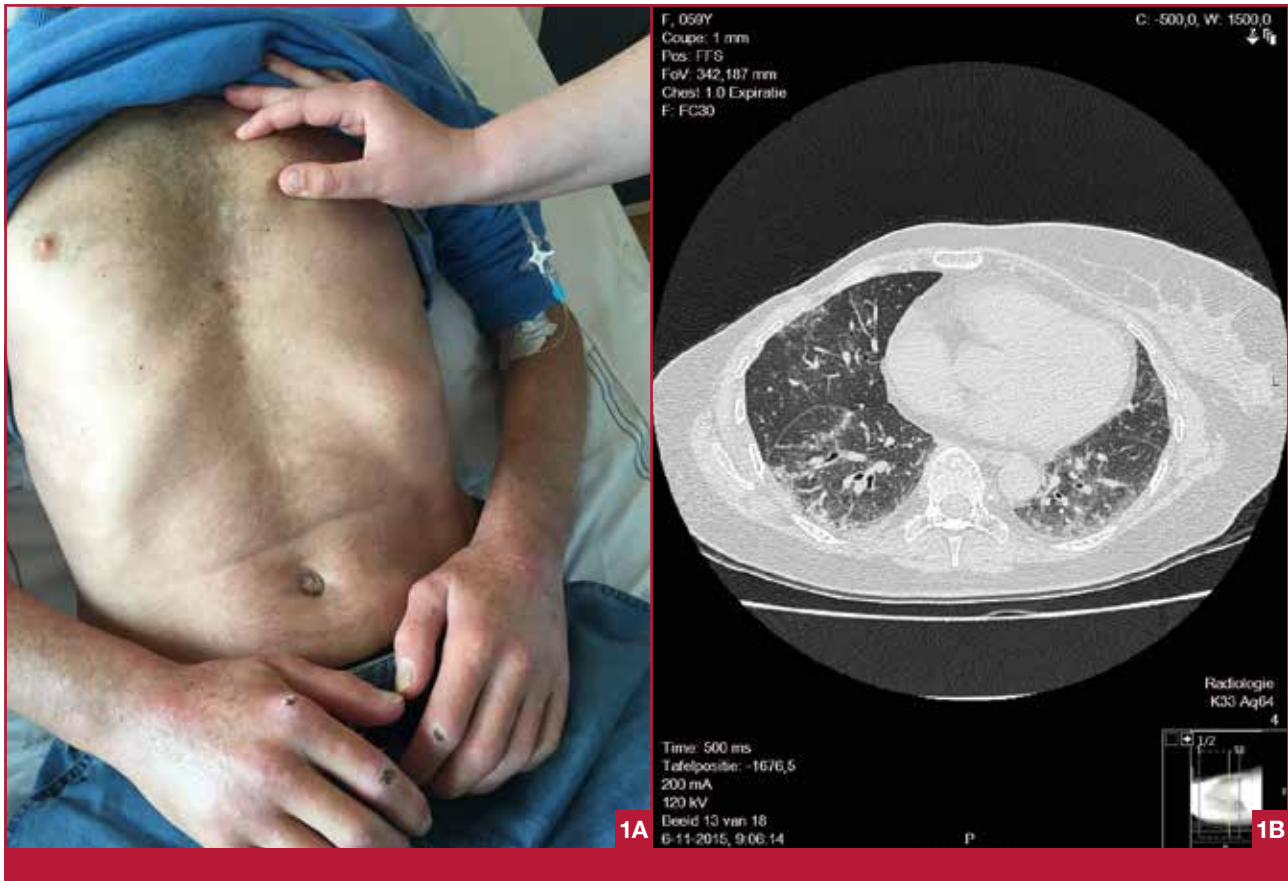
### Inleiding

#### *Systemische sclerose*

Systemische sclerose is een ernstige systeemziekte die wordt gekenmerkt door overmatige fibrose, microangiopathie en autoimmunitet.<sup>1</sup> Het fenomeen van Raynaud en verharding van de huid, zogenoemde scleroderma, zijn de meest typische klinische verschijnselen. Naast de huid kunnen verschillende organen zijn aangedaan, zoals longen, hart, maag-darmstelsel en nieren (zie *Figuur 1*).<sup>2,3</sup> Het vaststellen van huidverstrakking is niet alleen voor de diagnose, maar ook voor de prognose van belang. Gangbaar is om patiënten te classificeren naar subtype van systemische sclerose op grond van de mate van huidbetrokkenheid. Voor het kwantificeren van huidverstrakking wordt de 'modified Rodnan Skin Score' (mRSS) gebruikt.<sup>4,5</sup> Er is sprake van gelimiteerde cutane systemische sclerose als de huidverstrakking beperkt blijft tot het gelaat en de extremiteiten distaal van ellebogen en knieën. Er is sprake van diffuse cutane systemische sclerose als ook de huid van de romp en/of de extremiteiten proximaal van ellebogen en knieën is aangedaan.<sup>6</sup> Patiënten met diffuse systemische sclerose hebben een grotere kans op een snel progressief verlopende ziekte met ernstige orgaanbetrokkenheid en een hogere mortaliteit in vergelijking met patiënten met gelimiteerde cutane systemische sclerose.<sup>7</sup> De 'Standardised Mortality Ratio' varieert met de mate van huid- en orgaanbetrokkenheid van 2,9 tot 7,2.<sup>8</sup>

#### *Behandeling van systemische sclerose*

De huidige beschikbare behandeling berust met name op immuunsuppressie. Hierbij wordt op grond van ernst en type orgaanbetrokkenheid een keuze gemaakt tussen methotrexaat, mycofenolaat mofetil en cyclofosfamide. Het effect van deze therapieën is bij ernstige vormen niet optimaal.<sup>9-11</sup> Het aantal gerandomiseerde studies naar behandeling van diffuse cutane systemische sclerose is klein. Deze studies zijn vooral verricht bij patiënten met huid- en longbetrokkenheid en gerandomiseerde studies zijn alleen verricht met cyclofosfamide, waarbij een gering gunstig effect van cyclofosfamide werd aangetoond op huid- en longbetrokkenheid.<sup>11-13</sup> De studies van Tashkin et al. en van Hoyles et al. evalueerden het effect van cyclofosfamide op longbetrokkenheid na 1 jaar en vonden in vergelijking met placebo een stabilisatie van longcapaciteit.<sup>11,12</sup> De studie van Tashkin rapporteert dat de huidscore bij patiënten met diffuse systemische sclerose gemiddeld 5 punten verbeterde met cyclofosfamide, en gemiddeld 2 punten met placebo. De studie van Nadashkevic et al. vergeleek cyclofosfamide per os met azathioprine bij patiënten met vroege diffuse systemische sclerose.<sup>13</sup> Met cyclofosfamide verbeterde het huidbeeld gemiddeld 9 punten na 18 maanden en bleef de longfunctie stabiel, terwijl met azathioprine er geen verbetering was van het huidbeeld en de longfunctie verslechterde.<sup>13</sup> De rationale voor bovengenoemde immuunsuppressieve therapieën is gebaseerd op de



**Figuur 1. A.** Verstrakte huid van de coeur en abdomen en 'puffy hands', sclerodactylie en digitaal ulcera bij een patiënt met diffuse cutane systemische sclerose. **B.** Hoge resolutie CT-thorax van een patiënt met systemische sclerose: verdikte interlobulaire septa beiderzijds met 'groundglass' en microcysten, tractiebronchiëctasieën, passend bij niet-specifieke interstitiële pneumonitis (NSIP) in het kader van systemische sclerose.

essentiële rol van het immuunsysteem in de pathogenese, zoals blijkt uit de aanwezigheid van antinucleaire antistoffen (ANA) bij >95% van de patiënten.<sup>14-16</sup> Specificatie van deze ANA toont bij de meerderheid van de patiënten anti-topo-isomerase I (anti-Scl70)-, anti-centromere- of anti-RNA-polymerase-III-antistoffen. Hoewel ieder van deze autoantistoffen is geassocieerd met een specifiek klinisch fenotype, is de exacte rol in de pathogenese van deze ANA's niet aangetoond. Perivasculaire infiltraten zijn vroeg in het beloop van de ziekte in de huid aantoonbaar en bestaan voornamelijk uit T-cellen, macrofagen en mestcellen. Er is sprake van overexpressie van CD4-positieve T-cellen van het Th2-subtype, onder andere gekenmerkt door interleukine-4 (IL-4)-expressie. IL-4 reguleert, naast de B-celrespons, ook fibroblastproliferatie, collageenproductie en differentiatie van fibroblasten naar actieve myofibroblasten. Aanhoudende stimulatie van fibroblasten kan uiteindelijk leiden tot autonome, persisterende activiteit met overmatige fibrose tot gevolg.<sup>1,17</sup>

Zoals ook bij andere systemische reumatische aandoeningen lijkt een disregulatie van specifieke T-cellen cruciaal. Sinds de jaren negentig van de vorige eeuw wordt daarom autologe stamceltransplantatie toegepast als behandeling van ernstige, potentieel levensbedreigende systemische sclerose.<sup>18</sup> Door op het transplantaat CD34-selectie toe te passen worden pluripotente, ongedifferentieerde hematopoëtische stamcellen geselecteerd. In combinatie met een lymfoablatieve behandeling wordt complete reconstitutie van het beenmerg beoogd. Echter, waar de sterfte als gevolg van deze behandeling bij andere aandoeningen rond 5% ligt, en voornamelijk wordt veroorzaakt door infecties tijdens de aplasiefase, blijkt de vroege mortaliteit bij patiënten met systemische sclerose hoger, vooral ten gevolge van cardiopulmonale complicaties.<sup>19</sup> Verschillende fase 1/2-studies zijn in samenwerking tussen de 'European Group for Blood and Marrow Transplantation' (EBMT) en de 'European League Against Rheumatism' (EULAR) verricht, en alle casus worden in de EBMT-database geregistreerd. Een

retrospectieve analyse van 41 patiënten die in verschillende centra deelnamen aan open-label fase 1/2-studies toonde een mortaliteit van 27% (n=11), waarbij 17% (n=7) van de overlijdensgevallen werd geassocieerd met de behandeling.<sup>20</sup> In al deze gevallen was cyclofosfamide onderdeel van de therapie voor stamcelmobilisatie en conditionering. Twee patiënten die beiden totale lichaamsbestraling kregen, overleden ten gevolge van snel progressieve interstitiële pneumonitis.<sup>20</sup> Bij de responders werd evidente verbetering van huidafwijkingen en stabilisatie van longfunctie geobserveerd. Na een mediane follow-up van 1 jaar werd bij 69% van de responders een verbetering met >25% in de huidscore gezien.<sup>20</sup> Ook op lange termijn werd een goede klinische respons geobserveerd met een overleving van 96% na 5 jaar en 85% na 7 jaar, en ziektevrije overleving bij 64% na 5 jaar en 57% na 7 jaar.<sup>21</sup> Na snelle verbetering van huidafwijkingen gedurende het eerste jaar na transplantatie, van mediaan 12 punten, werd bij de responders in de daarop volgende jaren een geleidelijke verdere verbetering van huidafwijkingen gezien en stabilisatie van hart-, long- en nierfunctie.<sup>21</sup> Door selectiecriteria voor behandeling aan te scherpen, met name wat betreft longfunctie en hartfunctie, daalde de geobserveerde behandelingsgerelateerde mortaliteit in hierop volgende registratiecohorten naar 6-12%.<sup>22-25</sup> In het licht van de hoge ziektegeassocieerde mortaliteit en op basis van gunstige resultaten bij responders, werd een fase 3-studie naar autologe stamceltransplantatie bij ernstige, diffuse cutane systemische sclerose uitgevoerd, de ASTIS-studie (ASTIS: Autologous Stem Cell Transplantation International Scleroderma).<sup>26</sup>

De resultaten van deze studie werden eerder gepubliceerd in JAMA.<sup>27</sup> De ASTIS-studie is een internationale, multicentrum gerandomiseerde studie die veiligheid en effectiviteit van autologe stamceltransplantatie (ASCT) vergeleek met maandelijks intraveneuze 'pulse' behandeling met cyclofosfamide gedurende 1 jaar bij patiënten met vroege, ernstige, diffuse cutane systemische sclerose.<sup>27</sup> Vanwege het belang van de uitkomsten van deze studie voor de behandeling van patiënten met diffuse cutane systemische sclerose wordt deze studie hier besproken.

### De ASTIS-studie

De ASTIS-studie is een gerandomiseerde open-label, fase 3-studie die werd uitgevoerd in 29 verschillende centra verspreid over 10 landen, waaronder Nederland (Amsterdam, Leiden, Nijmegen, Utrecht).<sup>27</sup> De afdelingen Hematologie van deze centra zijn aangesloten bij de

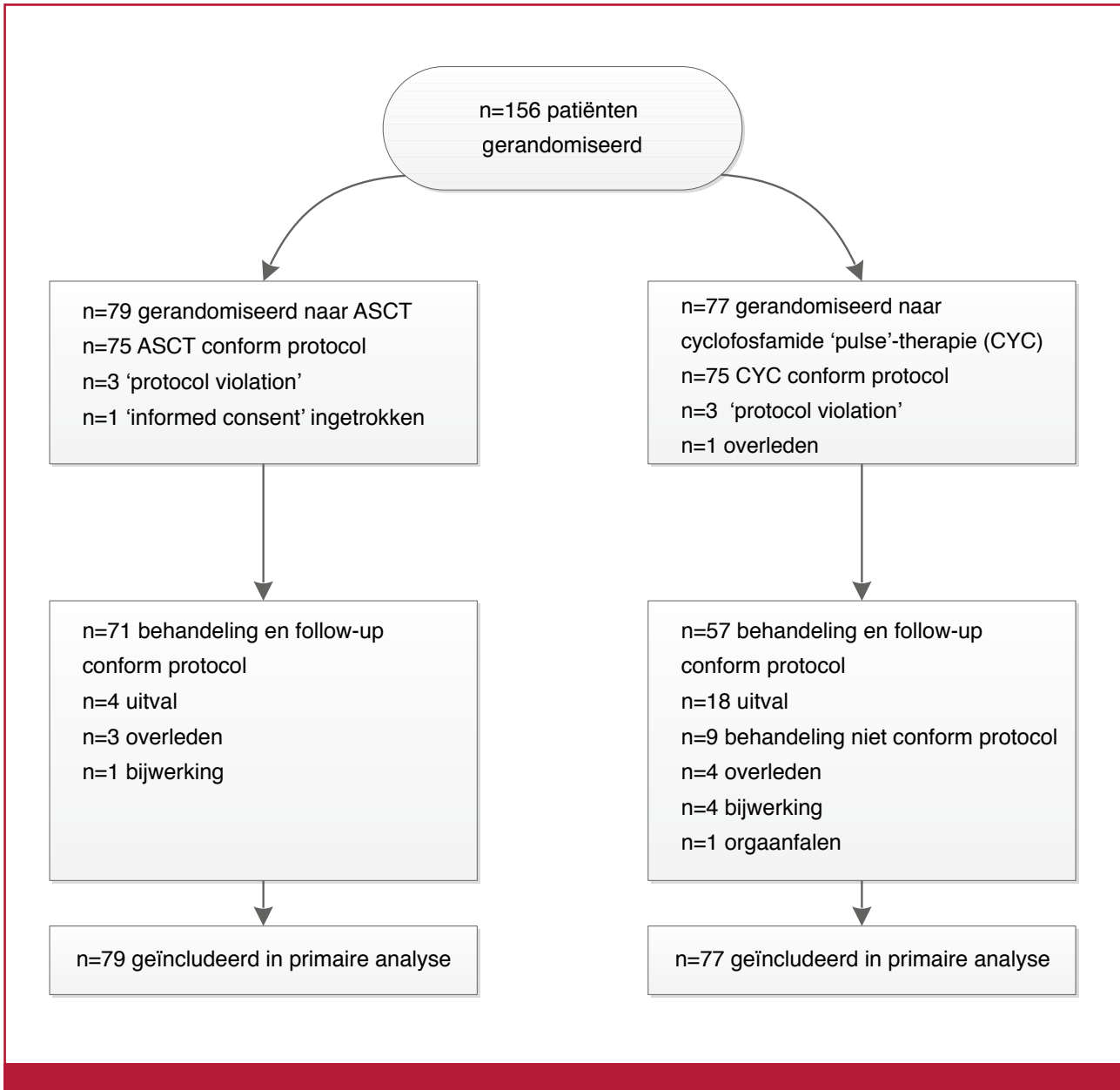
EBMT. Inclusie was gericht op selectie van patiënten met ernstige, diffuse cutane systemische sclerose met een korte ziekteduur. Patiënten moesten voldoen aan de 'American Rheumatism Association (ARA) preliminary classification criteria for systemic sclerosis', met een maximale ziekteduur van 4 jaar, een minimale huidscore van 15 en daarnaast orgaanbetrokkenheid (hart, longen of nieren).<sup>28</sup> In 2004 werd het protocol aangepast, zodat ook patiënten zonder orgaanbetrokkenheid, maar met een huidscore van ten minste 20, ziekteduur <2 jaar en aanwijzingen voor actieve inflammatie (BSE >25 mm/uur of Hb <6,9 mmol) werden geïncludeerd. Ernstige orgaanbetrokkenheid (onder andere ernstige pulmonale hypertensie met een gemiddelde druk in de arteria pulmonalis >50 mmHg en verminderde longfunctie met DLCO <40%) was een exclusiecriteria. Na inclusie werden patiënten met een 1:1-ratio gerandomiseerd naar behandeling met maandelijks cyclofosfamide 'pulse'-therapie gedurende 1 jaar of ASCT. Randomisatie vond centraal plaats, op basis van een computergegenereerde block-methode, per centrum, waarbij ten bate van gebalanceerde randomisatie rekening werd gehouden met leeftijdsgroep ( $\leq 40$  jaar en  $> 40$  jaar) en ziekteduur (<2 jaar en  $\geq 2$  jaar).

### Behandeling

Het protocol voor ASCT was gericht op intensieve lymfoablatie. Na stamcelmobilisatie met cyclofosfamide 4 g/m<sup>2</sup> i.v., filgrastim 10 µg/kg per dag en leukaferese, vond CD34-selectie van het transplantaat plaats (Clinimacs, Miltenyi Biotec). De conditionering bestond uit cyclofosfamide 200 mg/kg i.v., toegediend op 4 achtereenvolgende dagen en antihumaan thymocytenimmunglobuline (konijn, rATG) totaal 7,5 mg/kg i.v., toegediend op 3 achtereenvolgende dagen, in combinatie met methylprednisolon 1 mg/kg i.v. en hyperhydratie, gevolgd door toediening van autologe CD34-positieve stamcellen ( $\geq 2 \times 10^6$ /kg).

### Metingen

De geïncludeerde patiënten werden gedurende 2 jaar intensief gemonitord op bijwerkingen en effectiviteit, en daarna jaarlijks. Bij elke visite werd volledig lichamenlijk onderzoek inclusief mRSS, laboratoriumonderzoek en urineonderzoek en een HAQ-DI-score ('Health Assessment Questionnaire - Disability Index'; maat voor functionele capaciteit) verricht en werd gericht gevraagd naar (ernstige) bijwerkingen.<sup>29</sup> Kwaliteit van leven werd gemeten met behulp van vragenlijsten (Short Form 36 en Euroqol 5D) na 3, 6, 12, 18 en 24 maanden, en



**Figuur 2.** Overzicht inclusie, randomisatie en uitval.  
ASCT=autologe stamceltransplantatie.

daarna jaarlijks.<sup>30,31</sup> Longfunctieonderzoek, bloedgas in rust, HRCT, ECG en echo cor werden jaarlijks verricht.

*Eindpunten*

Het primaire eindpunt was ziektevrije overleving, gedefinieerd als tijd in dagen van randomisatie tot overlijden of tot het optreden van ernstig orgaanfalen (hart, longen of nieren). Ernstig orgaanfalen was gedefinieerd als: 1) linkerventriekeljectiefractie <30%, 2) een arteriële zuurstofspanning in rust <8 kPa en/of arteriële koolstofdioxidespanning in rust >6,7 kPa zonder zuurstofsuppletie of 3) indicatie voor niertransplantatie.

Secundaire eindpunten waren behandelingsgerelateerde mortaliteit en veranderingen in mRSS, hart-, long- en nierfunctie, HAQ-score en kwaliteit van leven gedurende de eerste 2 jaar. Daarnaast werd gekeken naar indicatie voor aanvullende immuunsuppressieve behandeling tijdens het tweede jaar follow-up (T=12-24 maanden).

*Power*

Uitgaande van een jaarlijkse 'event-rate' van 9,5%, een totale studieduur van 11 jaar inclusief ten minste 1 jaar follow-up van de laatst geïnccludeerde patiënt en 5%



**Tabel 1.** Karakteristieken van patiënten.

	Alle patiënten (n=156)	ASCT <sup>#</sup> -groep (n= 79)	CYC <sup>†</sup> -groep (n=77)
Leeftijd in jaren, gemiddeld (SD*)	44 (11)	44 (11)	43 (12)
Aantal vrouwen, n (%)	92 (59)	43 (54)	49 (64)
Tijd sinds diagnose in jaren, gemiddeld (SD*)	1,4 (1,3)	1,4 (1,2)	1,5 (1,4)
Tijd sinds eerste huidafwijkingen in jaren, gemiddeld (SD*)	1,7 (1,3)	1,7 (1,2)	1,7 (1,3)
Eerder behandeld met cyclofosfamide, n (%)	34 (22)	17 (22)	17 (22)
Organabetrokkenheid, n (%)			
Long	135 (87)	68 (86)	67 (87)
Nier	5 (3)	3 (4)	2 (3)
Hart	13 (8)	6 (8)	7 (9)
Roken, n (%)			
Huidig	23 (15)	10 (13)	13 (17)
Vroeger	61 (39)	31 (39)	30 (39)
Nooit	72 (46)	38 (48)	34 (44)
'Modified Rodnan skin score', gemiddeld (SD*)	25 (8)	25 (8)	26 (8)
'Forced vital capacity', % voorspeld, gemiddeld (SD*)	81 (18)	82 (19)	81 (18)
DLCO <sup>^</sup> % voorspeld, gemiddeld (SD*)	59 (14)	59 (14) [n=79]	58 (14) [n=76]
Kreatinineklaring, ml/min, gemiddeld (SD*)	77 (26)	77 (26)	77 (26)
LVEF <sup>-</sup> (%), gemiddeld (SD*)	66 (8)	66 (8) [n=70]	66 (8) [n=67]
Pulmonale arteriële hypertensie, n (%)	10 (7)	4 (5)	6 (8)
Antinucleaire antistof positief, n (%)	150 (95)	75 (95)	75 (97)

<sup>#</sup>ASCT=autologe stamceltransplantatie, <sup>†</sup>CYC=cyclofosfamide, \*SD=standaarddeviatie, <sup>^</sup>DLCO=diffusiecapaciteit van de long voor koolmonoxide, <sup>-</sup>LVEF=linkerventrieklejectiefractie.

uitval, werd berekend dat om een hazardratio van 0,5 aan te tonen, 75 patiënten in elke groep dienden te worden geïncludeerd (power 67%; eenzijdig).

### Statistische analyse

Alle gegevens beschikbaar op 31 oktober 2013 werden geanalyseerd volgens het 'intention-to-treat'-principe, zonder correctie voor patiëntkarakteristieken bij inclusie. De primaire analyse bestond uit een Kaplan-Meier-overlevingscurve voor tijd tot optreden van overlijden of

ernstig orgaanfalen. Hazardratio's werden berekend met de Cox-regressieanalyse. Omdat de overlevingscurves van de 2 groepen elkaar kruisten, werd de interactie-term behandelgroep x tijd meegenomen.

Voor het vergelijken van secundaire klinische uitkomsten werd de 'area under the curve' (AUC) over de periode van 2 jaar met behulp van een T-test vergeleken. Het ontbreken van variabelen bleek niet 'random' te zijn. Voor overlevers op tijdstip 2 jaar werd daarom het dichtstbijzijnde beschikbare gegeven geïmputeerd; in

geval van overlijden werd de slechtst beschikbare meting meegenomen. In post-hoc-analyses werd de oddsratio voor het optreden van overlijden of ernstig orgaanfalen voor verschillende subgroepen berekend (Breslow-Day-test).

Betrouwbaarheidsintervallen (95%) werden berekend waar van toepassing; een p-waarde  $<0,05$  (tweezijdig) werd als statistisch significant beschouwd. Binaire variabelen werden vergeleken met de Fisher-exacttest. Alle analyses werden uitgevoerd met STATA versie 12 (statacorp).

#### *Patiëntpopulatie*

In totaal werden 156 patiënten gerandomiseerd in de periode maart 2001 tot oktober 2009, van wie  $n=79$  naar ASCT en  $n=77$  naar cyclofosfamide (zie *Figuur 2*, pagina 223). Patiëntkarakteristieken waren bij inclusie vergelijkbaar tussen de groepen (zie *Tabel 1*).

In beide groepen startten 75 patiënten met de gelote behandeling; 71 patiënten in de ASCT-groep (90%) en 57 patiënten (74%) in de cyclofosfamidegroep kregen de gehele behandeling volgens protocol (zie *Figuur 2*). De totale mediane follow-up was 5,8 jaar (interkwartiele range 4,1-7,8).

#### *Betere ziektevrije overleving met ASCT*

Na 2 jaar follow-up was de ziektevrije overleving gelijk in beide groepen (82%). Na 4 jaar was de ziektevrije overleving in de ASCT-groep 81% en in de controlegroep 74%. In de ASCT-groep overleden in totaal 19 patiënten (24%), van wie 8 door complicaties van de behandeling, 9 als gevolg van ziekteprogressie, 1 als gevolg van een maligniteit en 1 als gevolg van cardiovasculaire ziekte. In de cyclofosfamidegroep overleden 23 patiënten (30%), van wie 19 als gevolg van ziekteprogressie, 4 als gevolg van cardiovasculaire aandoeningen, 5 als gevolg van een maligniteit en 2 door andere oorzaken. In de ASCT-groep trad bij 3 patiënten ernstig orgaanfalen op (4%). In de cyclofosfamidegroep trad bij 8 patiënten (10%) ernstig orgaanfalen op; 7 patiënten hiervan zijn later overleden.

De hazardratio voor ziektevrije overleving na behandeling met ASCT varieerde over tijd als gevolg van hogere behandelingsgerelateerde mortaliteit gedurende het eerste jaar. Ziektevrije overleving op lange termijn was hoger in de ASCT-groep, met een hazardratio voor overleving van 0,52 na 1 jaar (95%-BI 0,28-0,96;  $p=0,04$ ) en 0,35 na 2 jaar (95%-BI 0,16-0,74;  $p=0,006$ ); zie *Figuur 3A*, pagina 226).

Gedurende het eerste jaar overleden 11 patiënten in de ASCT-groep (13,9%;  $n=8$  behandelingsgerelateerd)

versus 7 patiënten in de controlegroep (9,1%;  $n=0$  behandelingsgerelateerd; RR 1,53; 95%-BI 0,4-5,4). Na 2 jaar waren in totaal 12 patiënten overleden in de ASCT-groep versus 13 patiënten in de controlegroep (RR 0,9; 95%-BI 0,4-0,8). Na 4 jaar waren in totaal 13 patiënten overleden in de ASCT-groep versus 20 in de controlegroep (RR 0,64; 95%-BI 0,3-1,1). Vanaf 1 jaar follow-up bleek de overleving significant hoger in de ASCT-groep doordat in deze groep de meeste overlijdens plaatsvonden gedurende de eerste 6 maanden (zie *Figuur 3B*).

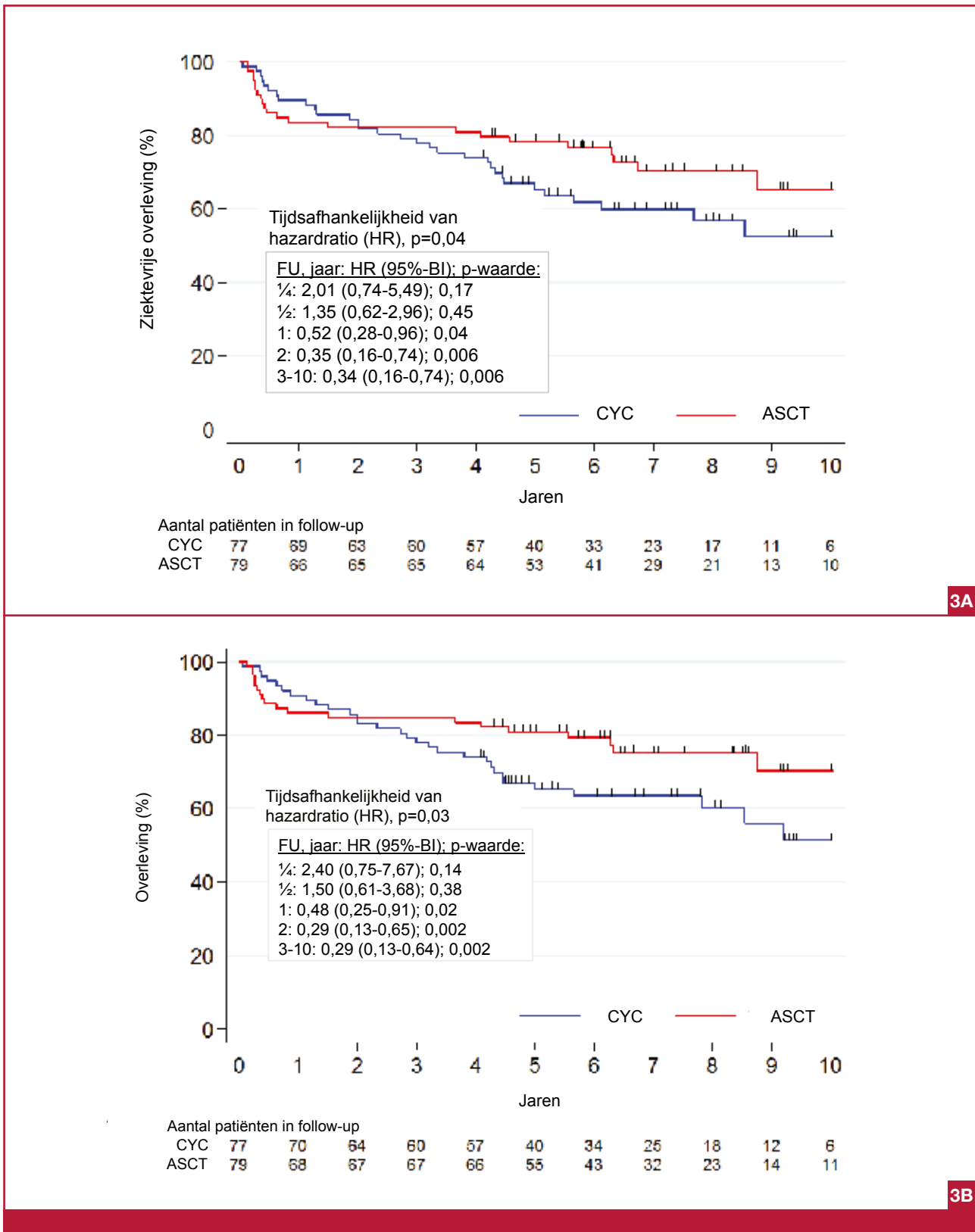
#### *Verbetering van huidbeeld en longcapaciteit met ASCT*

Er was een hogere gemiddelde verbetering van de huidscore (AUC voor delta-mRSS ASCT-groep -19,9 vs. controlegroep -8,8;  $p<0,001$ ), geforceerde vitale capaciteit (AUC delta-FVC, % voorspeld ASCT-groep +6,3%, controlegroep -2,8%;  $p=0,004$ ) en totale longcapaciteit (AUC TLC, % voorspeld, +5,1% in ASCT-groep, -1,3% voorspeld in controlegroep;  $p=0,02$ ) in de ASCT-groep in vergelijking met de cyclofosfamidegroep. Ook functionele capaciteit en kwaliteit van leven verbeterden gemiddeld meer in de ASCT-groep (resultaten niet getoond). In de ASCT-groep was er een significante achteruitgang in kreatinineklaring (AUC delta klaring in ml/min ASCT-groep: -12; cyclofosfamidegroep: -1,2;  $p=0,02$ ). Er waren geen verschillen tussen de groepen wat betreft verandering van linkerventrieklejectiefraction, residuaal volume en diffusiecapaciteit voor koolstofmonoxide gemeten met longfunctie (resultaten niet getoond).

Gedurende de eerste 2 jaar werden 15 patiënten (22,4%) in de ASCT-groep behandeld met aanvullende immuunsuppressiva versus 28 patiënten (44%) in de cyclofosfamidegroep. Na 2 jaar werd bij 8 patiënten uit de cyclofosfamidegroep alsnog stamceltransplantatie toegepast; 2 patiënten uit de ASCT-groep startten na 2 jaar met cyclofosfamide 'pulse'-behandeling.

#### *Bijwerkingen*

Graad 3/4-bijwerkingen (dat wil zeggen ernstig of levensbedreigend conform de definities van de 'World Health Organisation Common Toxicity'-parameters) traden vaker op in de ASCT-groep (51 patiënten [63%] in de ASCT-groep; 30 patiënten [37%] in de cyclofosfamidegroep;  $p=0,002$ ; zie *Tabel 2*, pagina 227). Hoewel het totaal aantal infecties vergelijkbaar was tussen de ASCT-groep en de cyclofosfamidegroep kwamen virale infecties vaker voor in de ASCT-groep, waaronder cytomegalovirusinfectie ( $n=9$ ), herpessimplexvirusinfectie ( $n=11$ ), varicellazostervirusinfectie ( $n=3$ ), hepatitis-B-virusinfectie ( $n=1$ ) en eppstein-barr-virusinfectie (EBV  $n=6$ ). Bij 2



**Figuur 3.** Overleving en ziektevrije overleving tijdens 10 jaar follow-up. **A.** Kaplan-Meier-curves voor ziektevrije overleving. **B.** Kaplan-Meier-curves voor overleving. Hazardratio's en 95%-betrouwbaarheidsintervallen werden berekend door middel van Cox-regressieanalyse en varieerden over de tijd. Initieel is de sterfte hoger in de ASCT-groep; vanaf 1 jaar is de sterfte lager en de ziektevrije overleving hoger in de ASCT-groep dan in de CYC-groep, waardoor de curves in beide figuren kruisen op het moment van 2 jaar follow-up.

CYC=cyclofosfamide 'pulse'-therapie, ASCT=autologe stamceltransplantatie, FU=follow-up, HR=hazardratio.



**Tabel 2.** Graad 3- en 4-bijwerkingen gedurende eerste 2 jaar follow-up.

	Patiënten, n (%)		
Bijwerking	ASCT <sup>#</sup> -groep (n=79)	CYC <sup>†</sup> -groep (n=77)	p-waarde
Graad 3- of 4-bijwerking, ernstig of levensbedreigend	51 (63)	30 (37)	0,002
Graad 3-bijwerking	38 (48)	20 (26)	0,005
Graad 4-bijwerking	29 (37)	21 (27)	0,23
Bijwerking resulterend in overlijden	12 (15)	13 (17)	0,83
<b>Graad 3- en 4-bijwerkingen naar subtype</b>			
Respiratoir	15 (19)	6 (8)	0,06
Cardiovasculair	13 (17)	8 (10)	0,35
Gastro-intestinaal	10 (13)	11 (14)	0,82
Hematologisch	10 (13)	1 (1)	0,009
Renaal	8 (10)	4 (5)	0,37
Infectie	8 (10)	4 (5)	0,37
Neurologisch	5 (6)	1 (1)	0,21
Koorts	5 (6)	0 (0)	0,06
Musculoskeletaal	2 (4)	2 (3)	>0,99
Maligniteit	0 (0)	3 (4)	0,12
Allergische reactie	3 (4)	0 (0)	0,24
Urogenitaal	0 (0)	2 (3)	0,24
Sarcoïdose	1 (1)	0 (0)	>0,99
Flushing	0 (0)	1 (1)	0,49
Psychiatrisch	0 (0)	1 (1)	0,49

<sup>#</sup>ASCT=autologe stamceltransplantatie, <sup>†</sup>CYC=cyclofosfamide, p<0,05 wordt als significant beschouwd.

patiënten trad post-transplantatie een EBV-gerelateerd lymfoom op, van wie 1 patiënt succesvol werd behandeld met rituximab, 1 patiënt overleed aan de gevolgen hiervan (zie Tabel 2).

#### Behandelingsgerelateerde mortaliteit

In totaal overleden 49 patiënten (n=19 in de ASCT-groep; n=30 in de cyclofosfamidegroep), van wie 8 sterfgevallen als behandelingsgerelateerd werden beoordeeld, allen

**Tabel 3.** Oorzaken van overlijden, n (%).

Oorzaak van overlijden	ASCT <sup>#</sup> -groep (totaal †n=19)	CYC-groep (totaal †n=30)
Ziekteprogressie	9 (47)	19 (63)
Behandelgerelateerd	8 (42)	0
Cardiovasculair	0	4 (13)
Cerebrovasculair	1 (5)	0
Hemato-oncologische maligniteit	1 (5)	5 (17)
Ander*	0	2 (7)

<sup>#</sup>ASCT=autologe stamceltransplantatie, CYC=cyclofosfamide. \*n=1 suicide, n=1 acuut nierfalen.

in de ASCT-groep (zie Tabel 3). Oorzaken van overlijden van deze 8 patiënten waren hartfalen (n=1), respiratoir falen/ARDS (n=6) en EBV-reactivatie met lymfoom (n=1). De gemiddelde duur tussen transplantatie en overlijden was 16 dagen (range 0 tot 46 dagen). Eén patiënt overleed als gevolg van acuut respiratoir falen tijdens de behandeling met G-CSF, resulterend in rechterventrikelfalen. Deze patiënt is in de mobilisatiefase overleden. Eén patiënt overleed als gevolg van acuut respiratoir falen met ARDS tijdens de transplantatie. Drie patiënten ontwikkelden tijdens de conditionering een beeld van hemodynamische shock en overleden respectievelijk 5, 11 en 35 dagen na transplantatie als gevolg van onbehandelbaar orgaanfalen en ARDS. Bij 1 van deze patiënten ontstond hemodynamische instabiliteit tijdens ATG-infusie. Bij 1 patiënt was post-transplantatie sprake van EBV-activatie in combinatie met hemodynamische shock, gevolgd door ARDS en multi-orgaanfalen, resulterend in overlijden 46 dagen na transplantatie. Eén patiënt overleed 14 dagen na transplantatie na pulmonale arteriële bloeding, gevolgd door sepsis en ARDS. Bij obductie werden aanwijzingen gevonden voor een myocardinfarct. Eén patiënt ontwikkelde koorts, alveolitis, en vervolgens orgaanfalen en ARDS, en overleed 18 dagen na transplantatie. Van de 10 patiënten met pulmonale arteriële hypertensie in de studie (gedefinieerd als gemiddelde druk in arteria pulmonalis >25 mmHg en <50 mmHg, zoals gemeten met echo cor of rechterhartkatheterisatie) overleden er 5 tijdens de studieperiode (n=2 in de ASCT-groep en n=3 in de controlegroep).

*Geen verschil in uitkomsten tussen centra en subgroepen patiënten*

Post-hoc-analyses toonden geen verschillen in mortaliteit tussen de verschillende deelnemende centra. Subgroep-analyses naar ziektevrije overleving werden uitgevoerd met stratificatie op leeftijd, geslacht, ziekteduur, behandeling met cyclofosfamide voorafgaand aan inclusie, gewicht en rookstatus. Voor alle subgroepen was er een lichte trend in het voordeel van stamceltransplantatie, echter geen van de oddsratio's (OR) waren significant. Bij de vergelijking tussen rokers en niet-rokers bleek het positieve effect van stamceltransplantatie voor niet-rokers het sterkst te verschillen ten opzichte van het positieve effect van stamceltransplantatie voor rokers, met een grotere winst bij de niet-rokers (72 niet-rokers waaronder 11 'events'; OR voor 'event' met ASCT 0,28 [95%-BI 0,04-1,33]; 84 rokers waaronder 17 'events'; OR voor 'event' met ASCT 2,26 [95%-BI 0,67-8,29]; p voor heterogeniteit 0,02).

*Samenstelling van transplantaat en kwaliteit engraftment*

Evaluatie van de opbrengst van stamcelmobilisatie en kwaliteit van engraftment gemeten aan de hand van het aantal patiënten dat aanvullend een erytrocyten- of trombocytentransfusie nodig had, toonde geen specifieke problemen binnen deze patiëntengroep (zie Tabel 4).

## Discussie

De ASTIS-studie toont aan dat autologe stamceltransplantatie volgens een behandelprotocol gericht op lymfoablatie leidt tot een significante verbetering van ziek-

**Tabel 4.** ASCT-groep: gegevens over behandeling, kwaliteit van transplantaat en engraftment.

Tijd in dagen tussen de verschillende behandelstappen, mediaan (interkwartiele range)*	
Randomisatie tot mobilisatie	31 (21-44)
Leukaferese tot conditionering <sup>∞</sup>	41 (31-51)
Randomisatie tot transplantatie	93 (78-119)
Transplantatie tot engraftment (zowel neutrofielen als trombocyten) <sup>†</sup>	13 (11-15)
Behandelstappen, n (%)	
Stamcelmobilisatie gestart*	75 (100)
Stamcelmobilisatie gefaald	2 (3)
Remobilisatie geslaagd	2 (3)
Leukaferese gestart	74 (99)
Leukaferese geslaagd	74 (99)
Conditionering gestart	72 (96)
Conditionering compleet	71 (95)
Transplantatie uitgevoerd	71 (95)
Graftkarakteristieken, n (%)	
Transplantaat >2 x 10 <sup>6</sup> CD34 <sup>+</sup> -cellen/kg <sup>^</sup>	62 (93)
Percentage CD34 <sup>+</sup> /kernhoudende cellen >90% <sup>#</sup>	23 (38)
Residuale T-cellen <1 x 10 <sup>5</sup> /kg <sup>®</sup>	47 (89)
Kwaliteit engraftment, n (%)	
Erytrocytentransfusie <sup>∞</sup>	58 (85)
Trombocytentransfusie <sup>∞</sup>	54 (79)
Bloedingscomplicaties <sup>^</sup>	9 (13)
Infectieuze complicaties <sup>†</sup>	50 (76)
<i>*In totaal 79 patiënten werden gerandomiseerd voor ASCT, van wie 75 startten met de transplantatiebehandeling; gegevens beschikbaar van <sup>^</sup>n=67; <sup>#</sup>n=61; <sup>®</sup>n=53; <sup>∞</sup>n=68; <sup>†</sup>n=66.</i>	

tevrige overleving en totale overleving van patiënten met vroege, ernstige diffuse cutane systemische sclerose in vergelijking met intraveneuze cyclofosfamide 'pulse'-behandeling. Bovendien leidt autologe stamceltransplantatie tot duidelijke en significante verbetering van

huidafwijkingen, longcapaciteit, functionele capaciteit en kwaliteit van leven. Autologe stamceltransplantatie gaat in deze patiëntgroep echter gepaard met 10% kans op behandelingsgerelateerde mortaliteit gedurende de eerste 6 maanden na transplantatie. Doordat het aantal

### Aanwijzingen voor de praktijk

- 1. Voor patiënten met ernstige diffuse systemische sclerose biedt behandeling met autologe stamceltransplantatie een grotere kans op ziektevrije overleving dan andere beschikbare behandelmogelijkheden.**
- 2. Autologe stamceltransplantatie gaat bij patiënten met diffuse cutane systemische sclerose gepaard met hogere kans op vroege behandelingsgerelateerde mortaliteit.**
- 3. Er zijn momenteel 4 centra in Nederland waar patiënten met systemische sclerose een autologe stamceltransplantatie kunnen ondergaan (LUMC, VUmc, Radboudumc, UMCU).**

patiënten met ziekteprogressie gedurende de studieperiode hoger was in de cyclofosfamidegroep, kruisen de overlevingscurves en is de ziektevrije overleving vanaf 2 jaar in absolute getallen beter in de ASCT-groep. Eerdere fase 1/2-studies toonden eenzelfde positief effect van autologe stamceltransplantatie op huidfibrose en ziekteprogressie.<sup>20,22,32,33</sup> In vergelijking met de eerste studies laten latere resultaten van registratiecohorten over de tijd een afname zien van behandelingsgerelateerde mortaliteit.<sup>34,35</sup> Op grond van een retrospectieve analyse bij 90 patiënten is gesuggereerd dat cardiale betrokkenheid (myocardfibrose) het risico op acute cardiale mortaliteit tijdens stamceltransplantatiebehandeling zou kunnen verhogen.<sup>24</sup> Een herhaaldelijk geobserveerd patroon is ernstig en snel progressief hartfalen kort na of tijdens het toedienen van chemotherapie, soms in combinatie met ernstige ritmestoornissen.<sup>36</sup> In een deel van de casus is op grond van post-mortem-histologie directe cardiotoxiciteit van cyclofosfamide vastgesteld. Niet alle casus voldoen echter aan dit patroon; in andere gevallen lijkt rechterhartfalen uitgelokt door hyperhydratie en op basis van onderliggende subklinische myocardiale fibrose en ernstig interstitieel longlijden de oorzaak.<sup>19</sup> Een mogelijke verklaring is dat door hyperhydratie eerder subklinische myocardiale fibrose en verhoogde pulmonaaldruk (echter nog onder de afkapwaarde voor pulmonale arteriële hypertensie) klinisch manifest worden. Meer rigoureuze screening op cardiale betrokkenheid en op pulmonale hypertensie zou mogelijk een deel van de behandelingsgerelateerde mortaliteit kunnen voorkomen. Wat betreft diagnostiek van pulmonale hypertensie zijn richtlijnen beschikbaar. Het vaststellen van myocardiale betrokkenheid is moeilijker. De gouden standaard hiervoor is een histologisch aangetoonde myocardiale fibrose, maar dit is niet toepasbaar in de dagelijkse klinische praktijk vanwege de

aan de procedure verbonden risico's en de kans op 'sampling error'. Andere onderzoeken die worden gebruikt zijn MRI-hart met T1-'mapping' en vochtbelasting tijdens hartkatheterisatie met drukcurvemeting.<sup>24</sup> Welke afkapwaarden bij deze onderzoeken zouden moeten gelden is niet vastgesteld, en de vraag in hoeverre hiermee patiënten beter kunnen worden geselecteerd is nog niet beantwoord.

Naast cyclofosfamide is ook van ATG acute toxiciteit beschreven. Verschillende casus zijn beschreven met optreden van een 'acute respiratory distress'-syndroom (ARDS) tijdens of direct in aansluiting op de toediening van ATG.<sup>37-39</sup> Een grote retrospectieve studie bij patiënten die een niertransplantatie ondergingen identificeerde behandeling met ATG als enige voorspellende factor voor het optreden van ARDS.<sup>40</sup> Het precieze mechanisme hiervan en in hoeverre dit effect een rol heeft gespeeld binnen de ASTIS-studie is onbekend. Omdat gestreefd wordt naar maximale lymfocytendepletie in vivo wordt ATG als essentieel onderdeel van de behandeling gezien. Gegeven de ernstige multi-orgaanafwijkingen bij patiënten met diffuse systemische sclerose zal agressieve immunablatieve behandeling bij deze patiëntengroep altijd een risico in zich dragen, hetgeen moet worden afgewogen tegen de sterk verhoogde mortaliteit.<sup>8</sup>

In vergelijking met het beperkte effect van andere behandelmogelijkheden die op dit moment beschikbaar zijn voor ernstige diffuse systemische sclerose biedt behandeling met autologe stamceltransplantatie een grotere kans op ziektevrije overleving en op significante verbetering van pulmonale fibrose en huidfibrose.<sup>9,11</sup> De bevindingen in de ASTIS-studie vormen de basis voor het feit dat autologe stamceltransplantatie voor systemische sclerose op dit moment wordt uitgevoerd in 4 expertisecentra in Nederland: het Leids Universitair Medisch Centrum in Leiden, het Universitair Medisch

Centrum in Utrecht, het VU medisch centrum te Amsterdam en het Radboud Universitair Medisch Centrum in Nijmegen. Vanwege de hoge transplantatiegerelateerde mortaliteit wordt op dit moment per patiënt de afweging gemaakt of autologe stamceltransplantatie een mogelijkheid is. De selectiecriteria die zijn aangehouden bij de ASTIS-studie, aangevuld met rechterhartkatheterisatie, en multidisciplinair overleg tussen reumatoloog, hematoloog, cardioloog en longarts zijn hierin leidend.

De uitdaging voor de komende jaren is om criteria vast te stellen die patiënten met ernstige diffuse systemische sclerose vroeger in het beloop van de ziekte kunnen identificeren, omdat deze subgroep potentieel het meest baat heeft bij stamceltransplantatie. Juist vroege herkenning van patiënten met potentieel ernstig verlopende ziekte biedt de beste kans om behandelgerelateerde mortaliteit terug te dringen door deze behandeling toe te passen voordat sprake is van ernstige multi-orgaanschade.

## Referenties

- Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med* 2009; 360(19):1989-2003.
- Steen V, Domsic RT, Lucas M, et al. A clinical and serologic comparison of African American and Caucasian patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2012;64(9):2986-94.
- Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis* 2007;66(7):940-4.
- Rodnan GP, Lipinski E, Luksick J. Skin thickness and collagen content in progressive systemic sclerosis and localized scleroderma. *Arthritis Rheum* 1979;22(2):130-40.
- Clements P, Lachenbruch P, Siebold J, et al. Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1995;22(7):1281-5.
- LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988;15(2):202-5.
- Domsic RT, Nihtyanova SI, Wisniewski SR, et al. Derivation and validation of a prediction rule for two-year mortality in early diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)* 2014;66(6):1616-24.
- Nihtyanova SI, Schreiber BE, Ong VH, et al. Prediction of pulmonary complications and long-term survival in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)* 2014;66(6):1625-35.
- Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, et al. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2001;44(6):1351-8.
- Omair MA, Alahmadi A, Johnson SR. Safety and effectiveness of myco-phenolate in systemic sclerosis. A systematic review. *PloS One* 2015; 10(5):e0124205.
- Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006;354(25):2655-66.
- Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum* 2006;54(12):3962-70.
- Nadashkevich O, Davis P, Fritzler M, et al. A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2006;25(2):205-12.
- Mierau R, Moinzadeh P, Riemekasten G, et al. Frequency of disease-associated and other nuclear autoantibodies in patients of the German Network for Systemic Scleroderma: correlation with characteristic clinical features. *Arthritis Res Ther* 2011;13(5):R172.
- Vanthuyne M, Smith V, De Langhe E, et al. The Belgian Systemic Sclerosis Cohort: correlations between disease severity scores, cutaneous subsets, and autoantibody profile. *J Rheumatol* 2012;39(11):2127-33.
- Domsic RT. Scleroderma: the role of serum autoantibodies in defining specific clinical phenotypes and organ system involvement. *Curr Opin Rheumatol* 2014; 26(6):646-52.
- Pattanaik D, Brown M, Postlethwaite BC, et al. Pathogenesis of systemic sclerosis. *Front Immunol* 2015;6:272.
- Burt RK, Traynor AE, Pope R, et al. Treatment of autoimmune disease by intense immunosuppressive conditioning and autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 1998;92(10):3505-14.
- Rosen O, Massenkeil G, Hiepe F, et al. Cardiac death after autologous stem cell transplantation (ASCT) for treatment of systemic sclerosis (SSc): no evidence for cyclophosphamide-induced cardiomyopathy. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27(6):657-8.
- Binks M, Passweg JR, Furst D, et al. Phase I/II trial of autologous stem cell transplantation in systemic sclerosis: procedure related mortality and impact on skin disease. *Ann Rheum Dis* 2001;60(6):577-84.
- Vonk MC, Marjanovic Z, Van den Hoogen FH, et al. Long-term follow-up results after autologous haematopoietic stem cell transplantation for severe systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2008;67(1):98-104.
- Oyama Y, Barr WG, Statkute L, et al. Autologous non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation in patients with systemic sclerosis. *Bone Marrow Transplant* 2007;40(6):549-55.
- Farge D, Passweg J, Van Laar JM, et al. Autologous stem cell transplantation in the treatment of systemic sclerosis: report from the EBMT/EULAR Registry. *Ann Rheum Dis* 2004;63(8):974-81.
- Burt RK, Oliveira MC, Shah SJ, et al. Cardiac involvement and treatment-related mortality after non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation with unselected autologous peripheral blood for patients with systemic sclerosis: a retrospective analysis. *Lancet* 2013;381(9872):1116-24.
- Farge D, Marolleau JP, Zohar S, et al. Autologous bone marrow transplantation in the treatment of refractory systemic sclerosis: early results from a French multicentre phase I-II study. *Br J Haematol* 2002;119(3):726-39.
- Elhai M, Meune C, Avouac J, et al. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford, England)* 2012;51(6):1017-26.
- Van Laar JM, Farge D, Sont JK, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311(24):2490-8.



28. No authors listed. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1980;23(5):581-90.
29. Clements PJ, Wong WK, Hurwitz EL, et al. The Disability Index of the Health Assessment Questionnaire is a predictor and correlate of outcome in the high-dose versus low-dose penicillamine in systemic sclerosis trial. *Arthritis Rheum* 2001;44(3):653-61.
30. Newnham EA, Harwood KE, Page AC. Evaluating the clinical significance of responses by psychiatric inpatients to the mental health subscales of the SF-36. *J Affect Disord* 2007;98(1-2):91-7.
31. Strickland G, Pauling J, Cavill C, et al. Predictors of health-related quality of life and fatigue in systemic sclerosis: evaluation of the EuroQol-5D and FACIT-F assessment tools. *Clin Rheumatol* 2012;31(8):1215-22.
32. Burt RK, Shah SJ, Dill K, et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet* 2011;378(9790):498-506.
33. McSweeney PA, Nash RA, Sullivan KM, et al. High-dose immunosuppressive therapy for severe systemic sclerosis: initial outcomes. *Blood* 2002;100(5):1602-10.
34. Farge D, Labopin M, Tyndall A, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases: an observational study on 12 years' experience from the European Group for Blood and Marrow Transplantation Working Party on Autoimmune Diseases. *Haematologica* 2010;95(2):284-92.
35. Pasquini MC, Voltarelli J, Atkins HL, et al. Transplantation for autoimmune diseases in North and South America: a report of the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18(10):1471-8.
36. Saccardi R, Tyndall A, Coghlan G, et al. Consensus statement concerning cardiotoxicity occurring during haematopoietic stem cell transplantation in the treatment of autoimmune diseases, with special reference to systemic sclerosis and multiple sclerosis. *Bone Marrow Transplant* 2004;34(10):877-81.
37. Goligher EC, Cserti-Gazdewich C, Balter M, et al. Acute lung injury during antithymocyte globulin therapy for aplastic anemia. *Can Respir J* 2009;16(2):e3-5.
38. Walton GD, Gualtieri RJ. Antithymocyte globulin-induced adult respiratory distress syndrome. *Arc Intern Med* 1998;158(12):1380.
39. Zomas A, Marsh JC, Harrison NK, et al. Rapid progression of fibrosing alveolitis and thyrotoxicosis after antithymocyte globulin therapy for aplastic anemia. *Ann Hematol* 1995;71(1):49-51.
40. Shorr AF, Abbott KC, Agadoa LY. Acute respiratory distress syndrome after kidney transplantation: epidemiology, risk factors, and outcomes. *Crit Care Med* 2003;31(5):1325-30.

*Ontvangen 7 april 2016, geaccepteerd 8 juli 2016.*